Clarke, Mcb1l
COLt

P-836

JP(

’ J3

ciCi

SUPEMT IENDENC
DIVISION DE NUEVASCREACIONES

Re: Expediente No. 06.094.099
Solicitud de patente a nombre
COMPANY LIMITED

de TAKEDA PHARMACEUTICAL

Yo, DILIA RODRIGUEZ D’ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, domiciliada en Osaka, Japón, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 6476 notificado por fijación en lista el 14 de mayo de 2010, relacionado con el concepto tØcnico de fondo No. 1701, me permito
manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artIculo 34 de la Decision 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trÆmite, presento junto con este memorial un nuevo capItulo reivindicatorio, el cual consta de 1 a 81 reivrndicaciones y reemplaza en su totalidad el capItulo reivindicatorio presentado anteriormente..

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplian de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el Ænimode superar las objeciones de claridad y calidad de la traducción, planteadas por el examinador en su concepto tØcnico.

2. Claridad de la solicitud

El examinador objeta le tItulo de la solicitud, con el fm de subsanar dicha objeción el solicitante modifica el tItulo de la solicitud a: "INHIBIDORES DE PIMMIDINDIONA DIPEPTIDIL PEPTIDASA".

AsI mismo, el examinador objeta la claridad del capItulo reivindicatorio por no defmir de manera clara los sustituyentes. Con el fm de subsanar esta objeción, el solicitante modifica el capItulo reivindicatorio para mcluir los nombres de los posibles sustituyentes empleados.

3. Novedad

Clarke, Modet & CO
(O1()\1iiA

por la antenoridad EP 0.442.473 (en adelante D2), argumentando que el elemento caracteristico de la invención ya era conocido en D2. Al respecto el solicitante quisiera anotar lo siguiente:

En cuanto al estudio de la novedad, cabe recordar que el la novedad solo se ye afectada si todas y cada una de las caracteristicas de la invención se encuentran contenidas en el estado de la tØcnica. No basta con que algunas de las caracterIsticas se compartan entre las dos solicitudes, sino que debe set posible identificar absolutamente todos los elementos reivindicados para poder afirmar que una invención carece de novedad.

En este sentido, me permito tnanifestar que el artIculo 16 de la Decision 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina establece que la mvenciOn se considera como nueva cuando no estÆ comprendida en el estado de la tØcnica.

Si de acuerdo con el espIritu de la norma legal indicada anteriormente, la invención no se considera como nueva si estÆ "comprendidd’ en el estado de la tØcnica, clicha norma se estÆ refiriendo, naturalmente, a la totaiidad del invento de los componentes. Para que la mvención pierda
su calidad de novedosa, es claro que TODA ELLA, ha de estar contenida en el "conjunto de conocimientos existentes que son aplicables aiproceso industrial’ como define el estado de la tØcnica el Tribunal de)usticia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada enjurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, pÆgina60).

Esto se conoce como NOVEDA.D ABSOLUTA, de, conformidad con 10 cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención seth necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo revelado en un documento o anteriondad seæalada, conclusion a la que se ilega despuØs de un anÆlisis Integro mediante una comparación entre el capItulo reivindicatorio de la mvención en estudio y la divulgación de D2.

Es necesario resaltar que el examinador esta considerando los aspectos generales de la invención, sin tener en cuenta que son las particularidades las que conceden la novedad.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la tØcnica, no quiere ello decir, desde luego, que la invenciOn deba set rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha clicho el mencionado Tribunal: "hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la tØcnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en

Clarke, Modet & Co
((L()\1IU\

aplicables a la industria" (Ilbidem, pÆginas 53y 54) (el subrayado es mb).

Por lo tanto, como minimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la mvención en estudio estØ contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como antenoridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, Si SOfl varios; y

-Que la mvención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrÆ que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inØdito y novedoso, teniendo que analizarse ci valor agregado que aporta la invención con sus nuevas caracterIsticas al campo tØcnico al cual pertenece la invención en 40 estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, serla forzoso que se demostrara que la invención de mi rnandante estØ comprendida en el estado de la tØdnica de forma TOTAL, lo cual no sucede como se demuestra a contlnuación.

En primer lugar, los compuestos de D2 mÆs parecidos a los de la presente solicitud son los de formula:

Donde X es un enlace o un separador y R3 es un residuo de hidrocarburo. En concordancia, los compuestos descritos en D2 debencontener ci grupo (CH2)n-Ph-Y-Ph. AdemÆs,los iinicos grupos X-R3 ejemplificados en D2 son con Cl, - Pr, -S-Pr, y 0-Pr. Por su parte, los compuestos de la presente solicitud que mÆs se aproximan a lo divuigado por D2 son los de formula:

*1

Mal qTA3 Of
(()I ()\1i1.\.

grupo X-R3 por el grupo NR1ØR11 reclamado en la solicitud en estudio. A la luz
de lo establecido pot la jurisprudencia antes citada, esta diferencia pot si sola es suficiente para establecer novedad de la solicitud pot sobre la anterioridad D2. Se
le recuerda respetuosamente al examinador, que la existencia de un næcleo comiin no es argumento tØcnico vÆlidoy suficiente para desvirtuar la novedad, ya que las diferencias en los grupos unidos a dicho n6c1eo comün son suficientes para sustentar la novedad.

4. Nivel Inventivo

Pot otto lado, el examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la
luz de lo divulgado pot las anterioridades DE 2.150.686 (en adelante Dl) y la
40 anterioridad D2 antes mencionada. El examinador argumenta que "Elproblema tØcnico planteado en esta solicitud: la necesidad de nuevos inhibidores de DPP-IV que tengan
una potencia, una estabilidad, una selectividad j una toxicidad y/o propiedades farmacodincimicas ventajosas, se habia resuelto previamente mediante pirimidinonas ya conocidas(os). Por esta raón se considera que las sustituciones de los derivados de pirimidinona reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en
la materia."

S

El solicitante llama la atención del examinador al hecho que la anterioridad Dl se refiere a compuestos de formula:

Los cuales deben contener el grupo C(=S)-NH-R5, donde R5 es un radical sulfonio. En contraste, la presente solicitud se relaciona con compuestos que tiene la actividad de la dipeptidil peptidasa y tienen la formula:

Donde R4 es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste en halo, perhalo (C1 -)aiquio, amino, ciano, tiol, (C1-10) alquio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilaiquio, heteroanilaiquilo, anilo, heteroanilo, carbonil (Cl.3) aiquilo, tiocarbonil (C13) alquilo, sulfonil (Cl.3) aiquio, sulfinil (C13) aiquilo, imino (C1.3)alquilo, hidroxi, alcoxi, aniloxi, heteroaniloxi, grupo carbonio, grupo
14t1r rnrin iiiir iii-ii-iii -In n no mctitiiidocon

(’"I’AMBLIN

un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquilo, aiquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C1 aiquio, aromÆtico, (C52) arilo, (C4)bicic1oa1quio, (C9)bicicloanilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonio, (C31 2) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C 12)bicicloanilo, hetero(C312)ciclocalquio que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C110)alquilo y oxo(C110)alquio.

Pot lo tanto, el grupo C(=S)-NH-R5 de la antenioridad Dl no abarca el grupo R4 reclamado en la presente solicitud. AdemÆs, nada en Dl enseæa o sugiere

40 solicitud.

el grupo C(=S)-NH-R5 para ajustarlo al grupo R4 de la presente
solicitud. Pot ültimo, el examinador no puede pasar por alto la actividad de los compuestos de Dl y la actividad de los compuestos reclamados en la presente solicitud. Como se establece en el documento Dl, los compuestos allil reclamados son intermediarios para compuestos farmacØuticos y sustancias colorantes, ninguno de ellos es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa como los de la presente solicitud.

Por otro lado, como se establece en el aparte relacionado con la novedad, nada en la antenioridad D2 enseæa o sugiere como sustituir los grupos all reclamados para obtener los compuestos de la presente solicitud. Por lo tanto, para el solicitante no es claro exactamente en que se basanla el tØcnico con habilidad ordinania en la matenia para modificar los compuestos de las anterionidades Dl y D2 con la esperanza de obtener los compuestos de la presente solicitud.

Por otto lado, el examinador declara en su oficio que "La(s) reivindicación(es) 1 a 49

j 56 a 81 de esta solicitud no menciona(n) una caracteristica que conceda un efecto inesperado o especial a ios compuestos que pueda considerarse como un aporte a la ticnica, asI que son obvios(as) para una persona versada en la materia." Para el solicitante no resulta muy claro exactamente en que se basa el examinador para hacer tal afirmación. Los compuestos de la presente solicitud son inhibidores de Dipeptidil peptidasa con unas propiedades especIficas, a su vez la antenionidad Dl enseæa compuestos que son intermedios farmacØuticos y sustancias colorantes y, por otto lado, los compuestos de la anteriondad D2 son antagonistas de la angiotensina II. Si la diferencia en la activada de los compuestos reclamados no es un efecto sorprendente y un aporte significativo al estado del arte entonces el solicitante quisiera saber que es lo que el examinador considera un aporte al estado del arte.

Con todo respeto, pareciera que para el examinador un denivado de pirimidinona es igual a otto derivado de piriniidinona, algo que se evidencia cuando el examinador dice "14.7 puesto que Dl y D2 divulgaban previam’cnte derivados c/c

objeto de esta solicitud compuestos de pzrimuZ;noni’, nada ms alejado de la realidad del estado del arte. El examinador esta ignorando la actividad de los compuestos reclamados en la presente solicitud y la de los compuestos presentes en las anterioridades Dl y D2. Nada en Dl enseæa como transformar los compuestos alli reclamados en inhibidores de dipeptidil peptidasa, menos aün sugiere que dichos compuestos puedan tenet una actividad inhibidora de algün tipo. En cuanto a la anterioridad D2, nada en dicho documento enseæa o sugiere como modificar los compuestos de Dl para obtener inhibidores de dipeptidil peptidasa, ni mucho menos como modificar los compuestos de D2 para cambiar su actividad biológica de antagonistas de angiotensina II a inhibidores de dipeptidil peptidasa.

Para el solicitante no es claro exactamente cuales son los conocimientos bÆsicos del tØcnico con habilidad en la materia, o en que documentos del estado del arte se basarla dicho tØcnico, para partir de los compuestos de DI y D2 y ilegar a la materia objeto de la presente solicitud. Los compuestos reclamados tienen actividad sobre el pancreas, afectando la producción de insulina y actuando como tratamiento contra la diabetes. Nada en Dl o D2 enseæa o sugiere que los compuestos alli reclamados puedan modificarse de alguna manera para obtener un inhibidor de DPP-IV como los de la presente solicitud.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, y novedad respecto al producto expuesto en el capItulo reivindicatorio adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Se Superi

OIRD
CC. 41.654.8
TP 20824
Cod. 008

ndente,

GUE LEMAN

de Bogota

RETVINDICACTONES

1. Un compuesto que comprende:

R2

N R3

L

en donde
M es CR4;
R2 es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste en (C1-10)alquio,
(C3) cicloalquilo, (C32) cicloalquil(C1 -)aiquio, hetero(C3) cicloalquil(C1 - W) aiquilo, hetero (C3-1 2) cicloalquio, aril(C1-)aiquio, heteroanil(C1 -)aiquio, (C91 2)bicicloanilo, hetero(C412)bicicloarilo, hetero(C412)bicicloaril(C1-5) aiquilo,
carbonil (C13)alquilo, tiocarbonil (C13)alquilo, sulfonil (C13)alquio, sulfinil (C1 3)alquio, irnino (C13)alquilo, amino, arilo, heteroanilo, hidroxi, alcoxi, aniloxi, heteroaniloxi, grupo carbonio, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfmilo,
cada uno sustituido o no sustituidocon un sustituyente seleccionado del grupo
que consiste de un radical aldehIdo, alicIdico, alifÆtico, (C110)alquio, aiquileno, alquilideno, amida, amino, amino(C110)alquio, aromÆtico, (C512)arilo, (C4) bicicloalquio, (C912)bicicloarilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonilo, (C312) cicloalquilo, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquio, hetero (C3 12)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)aniloque contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloanilo, hetero(C312)ciclocalquilo que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1 10)alquio y oxo(C110)alquio;
R3 comprende la formula

A- \

R11

es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste en halo, perhalo(C1-10) alquio, amino, ciano, tiol, (C1-10) alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquio, arilaiquio, heteroanilaiquilo, anilo, heteroanilo, carbonil (C13) aiquilo, tiocarbonil (C1-3) aiquilo, sulfonil (C13) alquilo, sulfmil (C1.3)alquilo, imino (C13)alquio, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroaniloxi, grupo carbonio, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinio, cada uno sustituido o no sustituidocon un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquio, alquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C1

10)alquilo, aromÆtico, (C51 2) anilo, (C41 2)bicicloalquio, (C91 2)bicicloarilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonilo, (C312) cicloalquilo, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquieno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C4

lilt)N -?

12)bicicloarilo, hetero(C3)cic1oca1quiIo que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C110)alquio y oxo(C1.10)alquilo.
L es Ufl conector que proporciona una separación de 1, 2 3 Ætomos entre
X y el anillo al cual L estÆ unido, en donde los Ætomos del conector que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste en carbono oxIgeno, nitrógeno, y a2ufre;
X se selecciona del grupo que consiste en (C1-10)alquio, (C312)cicloalquio, hetero(C3-12) cicloalquio, aril(C1-)alquio, heteroaril(C1-5) aiquilo, (C9)bicicloarilo, hetero(C412)bicicloarilo, carbonil (C13) aiquio, tiocarbonil (C1 3)alquilo, sulfonil (C13)alquio, sulfinil (C13)alquilo, imino (C13)alquio, amino, arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenio, alquinio, grupo carbonio, ciano, grupo imino, grupo sulfonio y grupo sulfinio, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquilo, alquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C110)alquio, aromÆtico, (C52)anilo, (C4) bicicloalquio, (C912)bicicloanilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonio, (C312) cicloalquilo, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquio, hetero(C3 12)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos,hetero(C113)anilo que contiene
1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloaniJo, hetero(C3)cicloca1quio que
contiene de 1 -3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1 10)alquio y oxo(C1.10)alquio; y
R10 y R11 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, perhalo(C1 -)alquio, amino, (C1 -)aiquio,

(C312) cicloalquio, hetero(C3-1 2) cicloalquio, anil(C1 -10)alquio, heteroaril (C1 -) alquilo, (C912)bicicloanilo, hetero(C412)bicicloanilo, carbonil (C13) alquio,

tiocarbonil (C13)alquilo, anilo, heteroanilo, hidroxi, alcoxi, aniloxi, heteroaniloxi, grupo carbonio, grupo sulfonilo, y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R10 y R11 se toman juntos para formar un anillo de 4, 5, 6 7 miembros, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquilo, alquileno, alquulideno, amida, amino, amino(C110)alquilo, aromÆtico, (C512)arilo, (C412)bicicloalquio, (C912)bicicloanilo, carbamoio, carbociciclo, carboxio, carbonilo, (C3.12) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)arilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloanilo, hetero(C3 12)ciclocalquilo que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C11) aiquio y oxo (C11) alquio.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los 1, 2 3
ªtomos de L que proporcionan la separación consisten en Ætomosde carbono.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los 1, 2 3
Ætomos de L que proporciona la separación se seleccionan del grupo de conectores que consisten en al menos un Ætomode oxIgeno o al menos un Ætomo de nitrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L separa X
separa X del anillo pot un Ætomo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L se selecciona
del grupo que consiste en -CH2-1 -CH2CH2-, -CH2CH2CH2-1 -C(0)-I -CH2C(0)-I -C(0)CH2-, -CH2-C(0)CH2-, -C(0)CH2CH2-1 -CH2CH2C(0)-, -0-, -OCH-, -CH70-, -CH20CH2-1 -OCH2CH2-, -CH2CH20-1 -N(CH3)-, -NHCH2-, -CH2NH-, -CH2NHCH2-, -NHCH2CH2-, -CH2CH2NH-, -NH-C(0)-, -NCH3-C(0)-, -C(0)NH-, -C(0)NCH3-1 -NHC(0)CH2-1 -C(0)NHCH2-, -C(0)CH2NH-, -CH2NHC(0)-, -CH2C(0)NH-, -NHCH2C(0)-I -S-, -SCH-1
- CH2S-I -SCH2CH2-, -CH2SCH2-, -CH2CH2S-I -C(0)S-, -C(0)SCH2-1 -CH2C(0)S-, -C(0)CH2S-I y -CH2SC(0)-I cada uno sustituido o no sustituido
con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquio, alquileno, alquilideno, amida, amino, amino(C1
aiquio, aromÆtico, (C512) arilo, (C412)bicicloalquio, (C912)bicicloarilo,
. carbamoio, carbociciclo, carboxilo, carbonilo, (C3.12)cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero (C8.1 2) bicicloalquio, hetero (C3.1 2) cicloalquileno que contiene 1 -
3 heteroÆtomos, hetero(C1.13)arilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C4. 12)bicicloarilo, hetero(C3.12)ciclocalquilo que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, ifflinocetona, cetona, nitro, oxa(C110)alquilo y oxo(C1.10)alquio.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L se selecciona
del grupo que consiste en -CH2-1 -C(0)-, -CH2C(0)-, -C(0)CH2-1 -CH2-C(0)CH2-, -C(0)CH2CH2-, y -CH2CH2C(0)-, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIdico, alifÆtico, (C1)aiquilo, aiquileno, aiquulideno, amida, amino,
amino (C1 aiquio, aromÆtico, (C512) anilo, (C412)bicicloalquio, (C912)bicicloanilo,
carbamoio, carbociciclo, carboxio, carbonio, (C3.12) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquilo, hetero(C3.12)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C4. 12)bicicloari.lo, hetero(C3.12)ciclocalquio que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C110) aiquilo y oxo (C1.10) alquilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde -L-X tornados
juntos se seleccionan del grupo que consiste en -(CH2)-(2-ciano)fenio; -(CH2)-(3-
ciano)fenilo; (CH2) (2-hidroxi)fenio; (CH2) (3-hidroxi)fenio; (CH2)-(2-
aiquenil)fenio; (CH2)-(3-alquenil)fenilo; (CH2) (2-alquinil)fenio; (CH2)-(3-
alquinil)fenio; (CH2) (2-metoxi)fenilo; (CH2)-(3-metoxi)fenio; (CH2)
(2-nitro)fenilo; -(CR2)-(3-nitro)fenio; (CH2) (2-carboxi)fenio; (CH2)-(3-
carboxi)fenio; (CH2) (2-carboxamido)fenio; (CH2) (3-carboxamido)fenio;
(CH2) (2-sulfonamido)fenio; (CH2) (3-sulfonamido)fenio; (CH2)-(2-
tetrazoil)fenio; (CH2) (3-tetrazohil)fenio; (CH2) (2-aminometil)fenio; (CH2) (3-aminometil)fenio; (CH2) (2-hidroximeti])fenio; (CH2)-(3-hidroximetil)fenilo;
(CH2) (2-fenil)fenio; (CH2) (3-fenil)fenio; (CH2) (2-halo)fenilo; (CH2)-(3-
halo)fenio; -(CH2)-(2-CONH2)fenio; (CH2)-(3-CONH2)fenilo; (CH2)
(’CflT\TT4(C 1(lil1\fpn1rv _(CT-T_(_CflNH(C -..1niiFfni1n -(1’T4-’.-(7_

ilf?glme*

CO2(CI-7) aiquil)fenio; -(CH2)-(3-0O2(C1-7)alquil)fenio; -(CH2)-(2-NH2)fenio; - (CH2)-(3-NH2)fenio; -(CH2)-(2-(C3-7) aiquil)fenio; -(CH2)-(3-(C3-7) aiquil)fenilo; - (CH2)-(2-(C3-7) cicloalquil)fenio; -(CH2)-(3-(C3-7) cicloalquil)fenio; -(CH2)- (2-aril)fenio; -(CH2)-(3-an)fenio; -(CH2)-(2-heteroanil)fenio; -(CH2)- (3-heteroanil)fenio; -(CH2)-2-bromo-5-fluoro fenio; -(CH2)-2-cloro-5-fluoro fenio; -(CH2)-2-ciano-5-fluoro fenio; -(CH2)-2,5-dicloro fenilo; -(CH2)-2,5-difluoro fenio; -(CH2)-2,5-dibromo fenio; -(CH2)-2-bromo-3,5-difluoro fenio; - (CH2)-2-cloro-3,5-difluoro fenio; -(CH2)-2,3,5-tnifluoro fenio; -(CH2)-2,3,5,6-tetrafluorofenio; -(CH2)-2-bromo-3,5,6-tnifluoro fenio; -(CH2)-2-cloro-3,5,6-trifluoro fenio; -(CH2)-2-ciano-3,5-difluoro fenio; -(CH2)-2-ciano-3,5,6-tnifluoro fenio; -(CH2)-(2-heterocicloalquil)fenio; y -(CH2)-(3-heterocicloalquil)fenio, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquilo, aiquileno, alquilideno, amida, amino, amino(C110)alquio, aromÆtico, (C512)anilo, (C4) bicicloalquilo, (C912)bicicloanilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonilo, (C312) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquilo, hetero(C3 12)cicloalquileno que contiene 1 -3 heteroÆtomos,hetero(C113)arilo que contiene
1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloarilo, hetero(C312)ciclocalquio que
contiene de 1 -3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1 10)alquio y oxo(C110)alquilo.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en
donde R3 es un anillo de 3, 4, 5, 6 7 miembros que contiene 1 -3 heteroÆtomos ya sea sustituidos o no sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquilo, alquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C110)alquilo, aromÆtico, (C512)anilo, (C4 12)bicicloalquio, (C912)bicicloarilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonilo, (C312) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquilo, hetero(C3 12)cicloalquileno que contiene 1 -3 heteroÆtomos,hetero(C113)anilo que contiene
1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloanilo, hetero(C3.12)ciclocalquio que
contiene de 1 -3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1 10)alquilo y oxo(C1.10)alquio.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en
donde R3 es un heterocicloalquio de 4, 5, 6 6 7 miembros que contiene 1 -3 heteroÆtomosya sea sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquio, aiquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C110)alquio, aromÆtico, (C512)anilo, (C412)bicicloalquio, (C912)bicicloanilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonilo, (C31 2)cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquieno que contiene 1 -3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene I - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloanilo, hetero(C3 12)ciclocalquio que contiene de 1 -3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C110)alquio y oxo(C110)alquio.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en
donde R3 es un heteroarilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos,ya sea sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C1) aiquio, aiquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C1.10) aiquio, aromÆtico, (C5.12) arilo, (C412)bicicloalquio, (C9. 12)bicicloarilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxilo, carbonilo, (C3.12) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C8.12)bicicloalquio, hetero(C3.12) cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos,hetero(C4.12) bicicloarilo, hetero(C3.12) ciclocalquio que contiene de
1 - 3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C110)alquio y oxo(C1.10)alquio.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en
donde R3 se selecciona del grupo que consiste en

.

N N ND

Nfl

(R8)p (R8)p

en donde p es 0-12 y cada R8 se selecciona independientemente del grupo
que consiste en halo, perhalo(C1-10)alquio, CF3, ciano, nitro, hidroxi, aiquio,
anilo, heteroanilo, ami.nosulfonio, alquilsulfonio, anilsulfonio, heteroanilsulfonio, ariloxi, heteroariloxi, arilaiquilo, heteroanilalquio, cicloalquio, heterocicloalquio, amino, tiol, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonio y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del
grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C1.10)alquilo, alquileno, alquilideno, amida, amino, amino (C1.10) alquio, aromÆtico, (C512) arilo,
(C12) bicicloalquio, (C9.12) bicicloanilo, carbamoio, carbociciclo, carboxio, carbonilo, (C312) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C8.12) bicicloalquilo, hetero(C3.12)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C1.13)anilo
. que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloanilo, hetero(C3
12)ciclocalquio que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona,
cetona, nitro, oxa(C1.10) alquio y oxo (C1 aiquilo.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en
donde R3 es un heteroanilo sustituido o no sustituido se selecciona del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirrol, pirazol, tniazol, isoxazol, oxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piridazina, pinimidina, pirazina, tniazina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, imidazol, benzimidazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, naftindina, piridopiridina, quinoxalina, ftalazina y benzotiazol, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C1.10) alquilo, alquieno, aiquilideno, amida, amino, amino(C1.10)alquilo, aromÆtico, (C5.12)anilo, (C4. 12)bicicloalquio, (C912)bicicloarilo, carbamoio, carbociciclo, carboxio, carbonilo, (C3.12) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C8.12)bicicloalquilo, hetero(C3.

1 - 3 heteroÆtomos, hetero (C41 bicicloarilo, hetero(C3)ciclocaiquilo que
contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi,iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1 10)alquilo y oxo(C110)alquio.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en
donde R3 estÆ sustituido de modo tal que R3 comprende un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en una amina primaria, secundaria o terciaria, un heterocicloalquilo que comprende un Ætomo de nitrógeno en el anillo, y un heteroarilo que comprende un Ætomo denitrógeno en el anillo.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en
donde R3 comprende un Ætomo de nitrógeno bÆsico que es capaz de interactuar con una cadena lateral de Æcido carboxIlico de un residuo en un sitio activo de una protelna.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en donde el nitrógeno
bÆsico deR3 estÆ separado del Ætomo del anillo al que estÆ unidoR3 por entre 1-5 Ætomos.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en donde el Ætomo de
nitrógeno bÆsico forma partede una amina primaria, secundaria o terciaria.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en donde el Ætomo de
nitrógeno bÆsico esun Ætomo de nitrôgeno en el anillo de un heterocicloalquilo o un heteroarilo.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en donde al menos un
R8 comprende un Ætomo de nitrógeno bÆsicoque es capaz de interactuar con una cadena lateral de Æcido carboxIlico de un residuo en un sitio activo de una proteIna.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 en donde el Ætomo de
nitrógeno bÆsicoforma parte de una amina primaria, secundana o terciaria.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 en donde el Ætomo de
nitrógeno bÆsico es un Ætomo denitrógeno en el anillo de un heterocicloalquilo o que comprende un Ætomo de nitrógeno en el anillo o un heteroarilo que comprende un Ætomo de nitrógeno en el anillo.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en donde al menos un
R8 es una amina primaria, secundaria o terciaria.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en donde al menos un
R8 es un heterocicloalquilo que comprende un Ætomode nitrógeno en el anillo o heteroarilo que comprende un Ætomo de nitrógeno en el anillo, cada uno
Cli u1’rT(’$1tl ,1,- -hJ

consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquilo, aiquileno, alquilideno, amida, amino, amino(C110)alquio, aromÆtico, (C52)arilo, (C4) bicicloalquio, (C912)bicicloarilo, carbamoio, carbociciclo, carboxio, carbonilo, (C312) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero (C81 2) bicicloalquio, hetero (C3 12)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos,hetero(C113)arilo que contiene
1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C4.12)bicicloarilo, hetero(C312)ciclocalquio que
contiene de 1 - 3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1 10)alquio y oxo(C110)alquio.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en donde al menos un
R8 se selecciona del grupo que consiste en -NH2, -NH(C15 alquio), -N(C15
alquio)2, piperazina, imidazol y piridina.

24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en
donde R3 se selecciona del grupo que consiste en 3-amino-piperidinil-1-io, 3-
. aminometil-pirrolidin- 1 -io, 3-aminoazetidin- 1 -io, 3-amino-3-metilpiperidin- 1 -io, 3-aminohexahidroazepin- 1 -io, 3-amino-ciclohex- 1 -io, piperazm-I-io, homopiperazin- 1 -io, 3-amino-pirrolidin- 1 -io, R-3-aminopiperidin- 1 -io, R-3-amino-3-metilpiperidin-1-io, y 3-amino-pirrolidin-1-io, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehido, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquio, aiquileno, alquilideno, amida, amino,
amino (C110) alquio, aromÆtico, (C512)arilo, (C12)bicicloalquio, (C912)bicicloarilo, carbamoio, carbociciclo, carboxio, carbonio, (C312) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C4 12)bicicloarilo, hetero(C312)ciclocalquilo que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1) alquilo y oxo(C110) alquio.

25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en
donde R4 se selecciona del grupo que consiste en

en donde
A es S, 0 o
B es CR23 o N;
R23 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, perhalo(C1-10)alquio, amino, tiol, ciano, CF3, nitro, (C1-10)alquio, (C3.12) cicloalquio, hetero (C3-1 2) cicloalquilo, anil(C1 -) alquio, heteroanil (C1 -) alquio, (C912)bicicloarilo, hetero(C812)bicicloanilo, carbonil (C13) alquio, tiocarbonil (C13)alquio, anilo, heteroanilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroaniloxi, grupo imino, grupo carbonio, aminosulfonilo, alquilsulfonio, anilsulfonio, heteroanilsulfonio, y grupo sulfinio, cada uno sustituido o no sustituido con un susfituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, aifÆtico, (C110)alquio, alquileno, alquilideno, amida, amino, amino(C110)alquio,

carbocidiclo, carboxilo, carbonio, (C312) cicloalquilo, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C8)bicic1oalquio, hetero(C32)cicloa1quileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)arilo que contiene 1 - 3 heteroâtomos, hetero(C4 12)bicicloarilo, hetero(C32)cic1ocalquilo que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1 10)alquio y oxo(C110)alquilo; y
R24 se selecciona independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, perhalo (C1 -)aiquio, amino, (C1-10) aiquio, (C3)cicloalquio, hetero(C3-12) cicloalquio, aril(C1-10) aiquio, heteroaril (C1-5) aiquio, (C9)bicic1oariIo, hetero(C812)bicicloarilo, carbonil (C1 3) aiquio, tiocarbonil (C13)alquio, arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonio, arilsulfonilo, heteroarilsulfonio, y grupo sulfmio, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110) aiquilo, aiquileno, aiquilideno, amida, amino, amino (C1) aiquio, aromÆtico, (C512) arilo, (C4..12) bicicloalquio, (C912)bicicloarilo, carbamoio, carbociciclo, carboxilo, carbonio, (C312)cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C8 12)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloarilo, hetero(C312)ciclocalquio que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi,

iminocetona, cetona, nitro, oxa (C110) aiquio y oxo (C11) aiquio.

26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde R4 se selecciona del grupo que consiste en

 0

N

IZI("ZC ’Z? 11 ’LZ

(R18) (R18) (F18) (R18)
en donde
u es 0, 1, 2, 3, 46 5;y
cada R18 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, perhalo(C1-10) aiquio, CF3, (C110) alquio, aiquenio, aiquinio, arilo, heteroanilo, aminosulfonio, aiquilsulfonilo, arilsulfonio, heteroarilsulfonio, aniloxi, heteroaniloxi, anilaiquio, heteroanilaiquilo, cicloalquio, heterocicloalquio, amino, tiol, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi, grupo carbonio, grupo imina, grupo sulfonilo y grupo sulfinio, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, aicIcico, alifÆtico, (C110)alquilo, alquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C1.10)alquio, aromÆtico, (C5-12) arilo, (C12)bicic1oa1quio, (C912)bicicloanilo, carbamoio, carbociciclo, carboxilo, carbonio, (C312)cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C8 12)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene I - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloanilo, hetero(C312)ciclocalquio que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C110)alquilo y oxo(C110)alquio.

27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en

? nS_\ / 1S’ (R7)s

en donde
sesO, 1,263;y
cada R7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, perhalo(C1-10) aiquilo, CF3, (C110) aiquio, aiquenio, alquinio, arilo, heteroarilo, aminosulfonio, aiquilsulfonio, arilsulfonio, heteroarilsulfonio, aniloxi, heteroariloxi, anilaiquio, heteroanilalquio, cicloalquio, heterocicloalquio, amino, tiol, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi, grupo carbonio, grupo imino, grupo sulfonio y grupo sulfinio, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquio, alquileno, aiquilideno, amida, amino, amino (C110)alquio, aromÆtico, (C51) arilo, (C41bicic1oalquio, (C91 bicicloanilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonio, (C312)cicloalquilo, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C8 12)bicicloalquio, hetero(C32)cic1oalquileno que contiene 1 -3 heteroÆtomos, hetero(C113)arilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloanilo, hetero(C32)cicloca1quilo que contiene de 1 -3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C110) aiquio y oxo (C110) alquio.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dos R7 se
toman juntos para formar un anillo fusionado sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIdico, alifÆtico, (C110)alquilo, alquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C110)alquio, aromÆtico, (C512) anilo, (C4)bicicloalquilo, (C912)bicicloanilo, carbamoio, carbociciclo, carboxilo, carbonio, (C3)cicloalquilo, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquilo, hetero(C3)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)arilo que contiene 1 -3 heteroÆtomos, hetero(C4 12)bicicloanilo, hetero(C312)ciclocalquio que contiene de 1 -3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C110)alquio y oxo(C110)alquilo.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dos R7 se
toman juntos para formar un anillo en puente sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIdico, alifÆtico, (C110)alquio, alquileno, aiquulideno, amida, amino, amino(C110)alquio, aromÆtico, (C512) anilo, (C4)bicicloa1quio, (C9 12)bicicloanilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonio, (C312) cicloalquilo, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene I -3 heteroÆtomos, hetero(C4 12)bicicloanilo, hetero(C312)ciclocalquio que contiene de 1 -3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C110) aiquio y oxo (C110) alquio.

30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en
donde R2 es (C110)alquio sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del vruvo que consiste de un radical aldehIdo. alicIcico. alifÆtico.

(C110)alquio, alquileno, aiquilideno, amida, amino, amino (C110)alquio, aromÆtico, (C512) arilo, (C412)bicicloalquilo, (C91 bicic1oarilo, carbamoio, carbociciclo, carboxio, carbonio, (C3.)cicloa1quio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C3 12)bicicloalquilo, hetero(C3)cic1oa1quileno que contiene 1 - 3 heteroâtomos, hetero(C113)arilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C4)bicic1oarilo, hetero(C3)cic1oca1quilo que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1) aiquio y oxo(C110) aiquio.

31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en
donde R2 es (C14)alquio sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquio, alquileno, alquilideno, amida, amino, amino (Cl 10)alquio, aromÆtiico,

(C51 2) anilo, (C41 2)bicicloalquio, (C91 2) bicicloarilo, carbamoio, carbociciclo, carboxio, carbonio, (C3) cicloalquilo, cicloalquileno, ester, halo, hetero (C8 12)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloanilo, hetero(C32)cic1oca1quilo que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iniinocetona, cetona, nitro, oxa(C110)alquio y oxo(C110)alquilo.

32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en
donde R2 es -Y-Z, en donde
Y es un conector que proporciona una separación de 1, 2 3 Ætomos entre
Z y el anillo al cual Y estÆ unido, en donde los Ætomos del conector que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste en carbono oxIgeno, nitrógeno, y azufre; y
Z es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste en (C1-10)alquio, (C3.) cicloalquilo, hetero(C3-12) cicloalquio, aril(C1-)alquio, heteroanil(C1 -) alquio, (C91 2) bicicloarilo, hetero (C41 2) bicicloarilo, carbonil (C1) alquio, tiocarbonil (C1.3)alquio, sulfoni (C13)alquilo, sulfinil (C13)alquilo, imino (Cl 3)alquio, amino, anilo, heteroanilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenio, alquinilo, grupo carbonio, ciano, grupo imino, grupo sulfonio y grupo
cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, aicIdico, alifÆtico, (C110)alquilo, alquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C110)alquio, aromÆtico, (C512)arilo, (C4
12) bicicloalquio, (C91 2) bicicloarilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonio, (C312) cicloalquilo, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquio, hetero (C3 12)cicloalqu.ileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos,hetero(C113)arilo que contiene
1 - 3 heteroâtomos, hetero(C412)bicicloanilo, hetero(C312)ciclocalquio que
contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona,nitro, oxa(C1 10)alquio y oxo(C110)alquio.

33. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en
donde R2 se selecciona del grupo que consiste en

\\1/

en donde
A es S, 0 o NR24;
B es CR23 o N;
R23 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, perhalo(C1-10)alquilo, amino, tiol, ciano, CF3, intro, (C1-10)alquilo, (C3) cicloalquio, hetero(C3-12) cicloalquio, aril(C1-10) aiquio, heteroaril (C1 -) aiquilo, (C9 12) bicicloarilo, hetero (C81 2) bicicloarilo, carbonil (C13) aiquilo, tiocarbonil (C13)alquio, arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonio, aminosulfonilo, alquilsulfonio, arilsulfonio, heteroarilsulfonio, y grupo sulfinio, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIdico, alifÆtico, (C110)alquio, aiquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C110)alquio, aromÆtico, (C512) arilo, (C41 2)bicicloalquilo, (C912)bicicloanilo, carbamoio, carbociciclo, carboxilo, carbonio, (C312) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos hetero(C)anilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos hetero(C S12)bicic1oarilo, hetero(C312)ciclocalquio que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1 10)alquio y oxo(C110)alquio; y
se selecciona independientemente del grupo que consiste en
hidrógeno, perhalo (C1 -)aiquilo, amino, (C1-10) aiquio, (C312) cicloalquio, hetero (C3-I2) cicloalquilo, aril(C1-10) aiquio, heteroaril (C1 -5) aiquio,
(C91 2) bicicloarilo, hetero(C812)bicicloanilo, carboni (C1 3) aiquio, tiocarbonil (C13)alquio, arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroaniloxi, grupo imino, grupo carbonilo, aminosulfonio, aiquilsulfonio, anilsulfonio, heteroanilsulfonio, y grupo sulfmio, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110) aiquio, aiquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(Cl) aiquilo, aromÆtico, (C512) anilo, (C412)bicicloalquio, (C912)bicicloarilo, carbamoio, carbociciclo, carboxio, carbonio, (C312) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero (C8 12)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)arilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloanilo, hetero(C312)ciclocalquilo que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa (C110) aiquio y oxo(C110) aiquio.

34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde R2 se selecciona del grupo que consiste en

Q/

(R18)t (R18)t (F18)t (R18)t
en donde
tesO, 1,2,3,465;y
cada R18 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, perhalo (C1 -10) aiquio, CF3, (C1 alquio, alquenio, alquinio, arilo, heteroarilo, aminosulfonio, alquilsulfonio, arilsulfonio, heteroanisulfonio, ariloxi,

tiol, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imina, grupo sulfonilo y grupo sulfmio, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIclico, alifÆtico, (C110)alquilo, aiquileno, aiquilideno, amida, amino, amino (C110)alquilo, aromÆtico, (C51 2) arilo, (C41 2) bicicloalquilo, (C91 2) bicicloarilo, carbamoio, carbocicliclo, carboxio, carbonio, (C312) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero (C8 12)bicicloalquilo, hetero(C3.12)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)arilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloarilo, hetero(C312)ciclocalquilo que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1 10)alquio y oxo(C110)alquio.

35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34 se selecciona del grupo que consiste en:
2-{6-[3-Amino-piperidin-1 -ill-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-
1 -ilmetil} -benzonitrilo;
2-{6-[3-Amino-piperidin-1 -il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 - ilmetil}
2- {6-[3-Amino-piperidin- 1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1-
ilmetil} -benzonitrilo;
2- {6-[3-Amino-piperidin-1 -il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil} -benzonitrilo;
6-[3-Amino-piperidin-1 -ill-1 -(2-bromo-benzil)-1 H-pirimiclina-2,4-diona; 6-[3-Amino-piperidin- 1-il]-1 -(2-iodo-benzil)-1 H-pirimidina-2,4-diona; 6-[3-Amino-piperidin-1 -il]-1 -(2-bromo-5-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
6-[3-Amino-piperidin-1 -il]-1 -(2-cloro-5-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pitimidina-2,4-diona;
6-[3-Amino-piperidin-1 -ilJ-1 -(2-cloro-4-fluoro-benzil)-3-metil-1H-piæmidina-2,4-diona;
6-[3-Amino-piperidin-1 -ii]- 1 -(2-bromo-benzil)-3-metil- 1 H-pirimidina-2,4-diona;
2- {6- [Azepan-3 (–)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1-ilmetil} -benzonitrilo;
2-{6-[3(–)-Amino-azepan-1 -il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-
pirimidin-1 -ilmetil} -benzonitrilo; 2-[6-(2-Amino-etilamino)-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 - ilmetil]-benzonitrilo;
2- {6- [3-Amino-piperidin- 1 -il]-3-(3-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil}-benzonitrilo;
2- {6-{3-Amino-piperidin-1.-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1 -i]metil} -benzonitrilo;
2- {6-[3-Amino-piperidin-1 -il]-3-(4-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil} -benzonitrilo;
2-{6-(3-Amino-piperidin-1 -il)-3-(1 H-benzoimidazol-2-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil]-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin- 1 -i1]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1 -il-benzil)-3,4-dihidro-214-pirimidin- 1 -ilmetil} -benzonitrilo;
2-16-[3-Amino-piperidin-1 -ii]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol- 1 41-benzil)-3,4-dihidro-214-pirimidin-1 -ilmetil} -benzonitrilo; 6-[3-Amino-piperidin-l-iIJ-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil]-tiofeno-3-carbonitrilo;
metil ester de Æcido3- {4-[3-Amino-piperidin- 1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin- 1 -i]metil} -benzoico; Æcido3-{4-[3-Amino-piperidin- 1 -il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil} -benzoico;
6-[3-Amino-piperidin-1 -il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-benzil)-1H-
pirimidina-2,4-diona;
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-iI-5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-
pirimidin- 1 -ilmetil} -benzonitrilo;
6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -ill-1 -(2,5-di-cloro-benzil)-3-metil- 1H-pirimidina-2,4-diona;
W 6-[3 (R)-Amino-piperidin- 1 -ilJ-1 -(2-cloro-3,6-di-fluoro-benzil)-3-metil-1 H-pirimidina-2,4-diona;
(R)-2-((6-(3-amino-3-metilpiperidin-1 -il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin- 1 (2H)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo; y 2-[6-(3-Amino-piperidin- 1 -il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-
1 -ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo.

36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34
se selecciona del grupo que consiste en:
2- {6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-
pirimidin- 1 -i]metil} -benzonitrilo;
2- { 6- [3(R)-Amino-piperidin- 1 -il}-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-
pirimidin- 1 -ilmetil} -benzonitrilo;
. 2-{6-[3 (R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 - i]metil} -benzonitrilo;
2-{6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-
2H-pirimidin-1 -ilmetil} -benzonitrilo;
6-[3 (R)-Amino-piperidlin-1 -il]-1 -(2-bromo-benzil)- 1H-pirimidina-2,4-
thona;
6-P (R)-Amino-piperidin- 1-ill-i-(2-iodo-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona;
6-P (R)-Amino-piperidin- 1 -ilJ- 1-(2-bromo-5-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -il]-1 -(2-cloro-5-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -ill-i-(2-cloro-4-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
6-P (R)-Amino-piperidin- 1-il]-1 -(2-bromo-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
2- { 6-[3 (R)-Amino-piperidin- 1-il]-3-(3-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-
21-i,irimitlin-1 -ilmpfIP,-hen 7rnitl1lv

2- { 6-[3 (R)-Amino-piperidin- 1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil} -benzonitrilo;
2-{6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -il]-3-(4-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro 2H-pirirnidin- 1 -ilmetil} -benzonitrilo;
2-[6-(3-Amino-piperidin-1 -il)-3-(1 H-benzoimidazol-2-i]metil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil]-benzonitrilo
2- {6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1 -il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil} -benzonitrilo;

2- {6-[3 (R)-Amkio-piperidin-1 -iI-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1 -il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil} -benzonitrilo;
6-P (R)-Amino-pipendin- 1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil]-tiofeno-3-carbonitrilo;
metil ester de Æcido3- {4-[3 (R)-Amino-piperidin- 1-il]-3-(2-ciano-benzil)- 2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil} -benzoico;
Æcido3-14-[3 (R)-Amino-piperldin- 1 -ill-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-
. dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil} -benzoico; 6-[3(R)-Amino-piperidin- 1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-benzil)- 1H-pirimidina-2,4-diona; y
2-[6-(3 (R)-Amino-piperidin- 1 -il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-
pirimidin-1 -ilmetilj-4-fluoro-benzonitrilo.

37. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en
donde el compuesto estÆ en laforma de una sal farmacØuticamente aceptable.

38. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en
donde el compuesto estÆ presenteen una mezcla de estereoisómeros.

39. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en
donde el compuesto comprende un ünico estereoisómero.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en 2- {6-
[3(R)-Amino-piperidin- 1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1-ilmetil} -benzonitrilo.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en una sal
de benzoato de 2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1 -il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil} -benzonitrilo.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en 2-[6-(3-
Amino-piperidin- 1 -il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivmdicación 1 que consiste en una sal
de succinato de 2-[6-(3-Amino-piperidin- 1 -il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo.

44. Una composición farmacØutica que comprende, como ingrediente activo,
un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43.

45. La composición farmacØutica de acuerdo con la reivindicación 44, en
donde la composición es una formulación sólida adaptada para admmistración oral.

46. La composición farmacØutica de acuerdo con la reivindicación 44, en
donde la composición es una tableta.

47. La composición farmacØutica de acuerdo con la reivindicación 44, en
donde la composición es una formulación lIquida adaptada para administración oral.

48. La composición farmacØutica de acuerdo con la reivindicación 44, en
donde la composición es una formulación liquida adaptada para administración parenteral.

49. La composición farmacØutica que comprende un compuesto de acuerdo
con cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde la composición estÆ para administración por una via que se selecciona del grupo que consiste en oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdØrmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, inhalatoria, vaginal, intraocular, localizada (por ejemplo, por catØter o cÆnula), subcutÆnea, intraadiposal, intraarticular e intratecal.

50. Un kit que comprende:
un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43; e instrucciones que comprende una o mÆs formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado de enfermedad para el cual el compuesto va a ser administrado, información de almacenamiento, información de dosificación e instrucciones sobre cómo administrar el compuesto.

51. El kit de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el kit comprende el
compuesto en una forma de dosis mÆltiples.

52. Un artIculo fabricado que comprende:
un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43; y materiales de envasado.

53. El artIculo fabricado de acuerdo con la reivindicación 52, en donde el
material de envasado comprende un contenedor para alojar el compuesto.

54. El artIculo fabricado de acuerdo con la reivinclicación 53, en donde el
indicu nn o m.,; miembros del "inn

que consisten en un estado de enfermedad para ci cual compuesto va a ser administrado, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones sobre cómo administrar la composición.

55. El artIculo fabricado de acuerdo con la reivindicación 52, en donde ci
artIculo fabricado comprende el compuesto en una forma de dosis multiples.

56. Un proceso para producir una pirimidin-diona de la formula:

R2)L

OLN ’tR3

L

en donde

R2 es hidrOgeno o se selecciona del grupo que consiste en (C1-10)alquio,
(C3.1 2) cicloalquio, (C3.12) cicloalquil(C1-)aiquio, hetero(C312) cicloalquil(C1-) alquio, hetero(C3-1 2)cicloalquio, aril(C1-10) aiquio, heteroanil(C1-5)alquio, (C91 2)bicicloanilo, hetero(C412)bicicloarilo, hetero(C412) bicicloari(C1-)aiquilo, carbonil (C13)alquio, tiocarbonil (C13)alquilo, sulfonil (C13)alquilo, sulfmil (C1 3)alquio, imino (C13)alquio, amino, anilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi, aniloxi, heteroariloxi, grupo carbonio, grupo imino, grupo sulfonio y grupo sulfinio, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIdico, alifÆtico, (C110)alquio, alquileno, alquilideno, amida, amino, amino(C110)alquio, aromÆtico, (C512)anilo, (C4.)bicicloalquilo, (C912)bicicloanilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonio, (C312) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloaiquio, hetero(C3 12)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos,hetero(C113)anilo que contiene
1 - 3 heteroÆtomos, heteno(C412)bicicioarilo, heteno(C312)ciclocalquio que
contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo,hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1 10)aiquiio y oxo(C110)alquio;
R3 comprende la fórmuia
",R10

R11;

R4 es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste en halo, perhaio(C1-10) alquio, amino, ciano, tiol, (C1-10) aiquio, cicloalquio, heterocicloalquio, arilaiquio, heteroarilalquio, anilo, heteroarilo, carbonil (C1.3) alquio, tiocarbonil (C13) alquio, sulfonil (C13) aiquio, sulfinil (C13) alquio, imino (C13)alquio, hidroxi, alcoxi, anioxi, heteroaniloxi, grupo carbonio, grupo imino, grupo sulfonio y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquio, alquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C1

) alquio, aromÆtico, (C512) anilo, (C4..12) bicicloaiquilo, (C912)bicicloanilo,
hirriri1r hrrrltr-lr rvilc hrni1r (C - rclrlcnilprlr

ester, halo, hetero(C82)bicic1oa1quio, hetero(C3)cic1oa1qui1eno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)arilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C4 12)bicicloarilo, hetero(C312)ciclocalquio que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1.10) aiquio y oxo(C110) aiquio;
L es un conector que proporciona una separación de 1, 2 3 Ætomosentre
X y el anillo al cual L estÆ unido, en donde los Ætomos del collector que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste en carbono oxIgeno, nitrógeno, y azufre;
X se selecciona del grupo que consiste en (C1-10)alquio, (C3)cic1oalquio, hetero(C3-12) cicloalquio, anil(C1-) alquio, heteroari(C1 -)aiquio,
(C91 2) bicicloanilo, hetero(C412)bicicloanio, carbonil (C1-3) aiquio, tiocarbonil (C 3)alquio, sulionil (C13)alquio, sulfinil (C13)alquio, imino (C13)alquilo, amino,
anilo, heteroanilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroaniloxi, aiquenio, aiquinio, grupo carbonilo, ciano, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfmio, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que
. consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquilo, aiquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C110)alquio, aromÆtico, (C512)anilo, (C4 12)bicicloa1quilo, (C912)bicicloanilo, carbamoio, carbociciclo, carboxio, carbonilo,
(C31 2) cicloalquilo, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquilo, hetero (C3 12)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos,hetero(C113)anilo que contiene
1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloarilo, hetero(C312)ciclocalquio que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1 10)alquio y oxo(C110)alquio; y
R10 y R11 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, perhalo(C1-10) aiquilo, amino, (C1 -)aiquio, (C31 2) cicloalquilo, hetero(C3-12) cicloalquilo, anil(C1-10) alquilo, heteroanil (C1 -) aiquio, (C912)bicicloanilo, hetero(C412)bicicloario, carbonil (C13) aiquilo, tiocarbonil (C1) aiquio, arilo, heteroario, hidroxi, alcoxi, aniloxi, heteroaniloxi, grupo carbonilo, grupo sulfonilo, y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R10 y R11 se toman juntos para format un anillo de 4, 5, 6 7 miembros, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquio, aiquileno, aiquilideno, amida, amino, amino (C110) aiquio, aromâtico, (C512) anilo, (C412)bicicloalquio, (C91 2) bicicloanilo, carbamoio, carbociciclo, carboxio, carbonilo, (C312) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1 - 3 hetenoÆtomos, hetero(C113)anio que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloanio, hetero(C3 12)ciclocalquio que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C110) alquio y oxo(C110) aiquilo;
el proceso comprencliendo los pasos de:
(i) poner en contacto un compuesto de la formula

en donde Hal es halógeno;
con un compuesto de la formula
X-L--LG

en donde LG es un grupo saliente;
L es un conector que proporciona una separación de 1, 2 3 Ætomosentre X y ci anillo al cual L estÆunido, en donde los Ætomos del conector que proporciona la separaciOn se seleccionan del grupo que consiste en carbono, oxIgeno, nitrógeno y azufre; y
X se selecciona del grupo que consiste en (C1-10)alquio, (C312) cicloalquilo, hetero (C3-12) cicloalquio, aril(C1 10) alquio, heteroaril(C1-)aiquio, (C912)bicicloarilo, hetero(C4.)bicicloarilo, carbonil (C1.3) aiquio, tiocarbonil (C13) aiquilo, sulfonil (C1.3) aiquio, sulfinil (C1.3)aiquio, imino (C1.3)alquilo, amino, arilo, heteroanilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenio, alquinio, grupo carbonio, ciano, grupo imino, grupo sulfonio y grupo sulfmilo, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C1.)aiquio, alquileno, alquilideno, amida,
amino, amino(C1.10) alquilo, aromÆtico, (C5.) arilo, (C4.
l) bicicloalquio, (C9.)bicicloanilo, carbamoio, carbociciclo,
carboxio, carbonio, (C312) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo,

hetero (C81 2) bicicloaiquio, hetero (C3.1 2) cicloalquileno que contiene 1
- 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene 1 - 3
. heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloanilo, hetero (C3.1 2) ciclocalquilo que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona,
cetona, nitro, oxa(C1 10)aiquilo y oxo(C110)alquilo;
bajo condiciones suficientes para producir un compuesto de la
fOrmula

H

0) N "I"Hal

(ii) poner en contacto el compuesto de fOrmula C con un compuesto de formula
R2-LG’

en donde LG’ es un grupo saliente;
bajocondiciones suficientes para producir un compuesto de la

E

en donde R2 se selecciona del grupo que consiste en
(C1 -)aiquio, (C312) cicloalquilo, (C31 2) cicloalquil(C1-)aiquio, hetero(C312) cicloalquil(C1-)aiquio, hetero(C3-12) cicloalquio, anil(C1-10) aiquio, heteroanil(C1-5) aiquio, (C912)bicicloarilo, hetero(C412) bicicloanilo, hetero (C4..1 2)bicicloanil(C1 -)aiquio, carbonil (C13) aiquio, tiocarbonil (C1 3) aiquio, sulfonil (C1)aiquio, sulfinil (C13)alquio, imino (C13)alquio, amino, arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonio, grupo imino, grupo sulfonio y grupo sulfinio, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquilo, aiquileno,
amida, amino, amino(C110)alquio, aromÆtico, (C512)anilo, (C4.. 12)bicicloalquio, (C912)bicicloarilo, carbamoio, carbociciclo, carboxio, carbonio, (C312)cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1
- 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C12) bicicloario, hetero(C312) ciclocalquio
que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iniinocetona,
cetona, nitro, oxa(C110)alquio y oxo(C1.10)alquilo; y
poner en contacto el compuesto de formula E con un
compuesto de fOrmula R3-H bajo condiciones suficientes para
producir la pinimidin-diona.

57. El proceso de acuerdo con la reivindicaciOn 56, en donde el producto de la
pirimidin-diona se convierte adicionalmente en una sal de adición Æcida.

58. El proceso de acuerdo con la reivindicación 57, en donde la sal de adición
Æcida se selecciona del grupo que consiste en acetato, citrato, clorhidrato, L-lactato, succinato, sulfato, p-toluensulfonato, bencensulfonato, benzoato, metansulfonato, nafiilen-2-sulfonato, propionato, p-toluensulfonato, bromhidrato, iodhidrato, R-mandelato y L-tartrato.

59. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56, en donde Hal se selecciona
del grupo que consiste en Br, Cl y F en el compuesto de formula A.

60. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el grupo saliente
LG se selecciona del grupo que consiste en Br, Cl e I.

61. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el paso (ii)
compnende ademÆs la adición de una base.

62. El proceso de acuerdo con la reivmdicación 61, en donde la base es
carbonato de potasio.

63. El proceso de acuerdo con la reivmdicación 56, en donde el producto E se
purifica adicionalmente antes de someterlo al paso (iii).

64. El proceso de acuerdo con la reivindicación 63, en donde la purificación
del producto E se realiza empleando lavados con solvente y/o por cromatografia.

65. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56, en donde R3-H es una
amina secundaria o un clorhidrato de amina.

66. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56, en donde R3-H se
selecciona del grupo que consiste en

H_N(R) H-NQ

HN0----(R8)p

H _NQ

(R8)p (R8)p
en donde p es 0-12 y cada R8 se selecciona independienternente del grupo
que consiste en halo, perhalo(C1-10)aiquilo, CF3, ciano, nitro, hidroxi, aiquio, arilo, heteroarilo, aminosulfonio, aiquilsulfonilo, arilsulfonio, heteroarilsulfonio, aniloxi, heteroaniloxi, arilalquio, heteroarilalquio, cicloalquio, heterocicloalquio, amino, tiol, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonio y grupo sulfinio, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquio, aiquileno, aiquilideno, amida, amino, amino (C110) aiquilo, aromÆtico, (C512)anilo, (C42)bicicloalqui1o, (C912)bicicloanilo, carbamoio, carbociciclo, carboxio,

carbonilo, (C31 2) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero (C81 2) bicicioalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo
que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloanilo, hetero(C3
. 12)ciclocalquio que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, intro, oxa(C110)alquio y oxo(C110)alquio., o la sal de mono o di-
clorhidrato.

67. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el paso (iii)
comprende adicionalmente un paso de punificación que comprende lavar ci producto con solventes orgÆnicos, o con una mezcla de solventes, y/o realizar
una cromatografia en columna.

68. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56, en donde L se selecciona
del grupo que consiste en -CH2-, -CH2CH2-, -CH2CH2CH2-, -C(0)-I -CH2C(0)-,
- C(0)CH2-, -CH2-C(0)CH2-, -C(0)CH2CH2-1 -CH2CH2C(0)-I -0-, -OCR2-, -CH20-, -CH20CH2-, -OCH2CH2-1 -CH2CH20-, -N(CH3)-, -NHCH2-, -CH2NH-, -CH2NHCH2-, -NHCH2CH2-, -CH2CH2NH-, -NH-C(0)-, -NCH3-C(0)-, -C(0)NH-, -C(0)NCH3-1 -NHC(0)CH2-, -C(0)NHCH2-, -C(0)CH2NH-, -CH2NHC(0)-, -CH2C(0)NH-, -NHCH2C(0)-, -S-, -SCH-,

-CH2C(0)S-, -C(0)CH2S-, y -CH2SC(0)-, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquio, aiquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C1 aiquio, aromÆtico, (C5)arilo, (C42)bicicloalquiIo, (C92)bicicloarilo, carbamoio, carbociciclo, carboxio, carbonilo, (C31 2) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C8..12)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)arilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C4 12)bicicloanilo, hetero(C312)ciclocalquio que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa (C110) alquilo y oxo (C110) alquilo.

69. El proceso de acuerdo con la reivindicación 68, en donde L se selecciona del grupo que consiste en -CH2-, -C(0)-, -CH2C(0)-, -C(0)CH2-,
- CH2-C(0)CH2-, -C(0)CI-12CH2-1 y -CH2CH2C(0)-, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehido, alicIdico, alifÆtico, (C110)alquilo, alquileno, alquilideno, amida, amino, amino(C1 10) alquio, aromÆtico, (C51 2) arilo, (C12) bicicloalquio, (C91 2) bicicloanilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonilo, (C312)cicloalquio,

ester, halo, hetero(C812)bicicloalquilo, hetero (C31 2) cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C4 12)bicicloanilo, hetero(C312)ciclocalquilo que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C110)alquio y oxo(C1..10)alquio.

70. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56, en donde -L-X tornados juntos se seleccionan del grupo que consiste en -(CH2)-(2-ciano)fenio; -(CH2)-(3-ciano)fenilo; -(CH2)-(2-hidroxi)fenio; -(CH2)-(3-hidroxi)fenilo; -(CH2)-(2-alquenil)fenilo; - (CH2) -(3-alquenil)fenilo; -(CH2)-(2-aiquinil)fenio; -(CH2)-(3-alquinil)fenio; -(CH2)-(2-metoxi)fenio; -(CH2)-(3-metoxi)fenio; -(CH2)- (2-intro)fenilo; -(CH2)-(3-nitro)fenio; -(CH2)-(2-carboxi)fenio; -(CH2)-(3-carboxi)fenio; -(CH2)-(2-carboxamido)fenio; -(CH2)-(3-carboxamido)fenilo;
- (CH2)-(2-sulfonamido)fenio; -(CH2)-(3-sulfonamido)fenio; -(CH2)-(2-
tetrazohil)fenio; -(CH2)-(3-tetrazolil)fenio; -(CH2)-(2-aminometil)fenio; - (CH2)- (3-aminometil)fenio; -(CH2)-(2-hidroximetil)fenio; -(CH2)-(3-hidroximetil)fenio; -(CH2)-(2-fenil)fenio; -(CH2)-(3-fenil)fenio; -(CH2)-(2-halo)fenilo; -(CH2)-(3-halo)fenio; - (CH2)-(2-CONH2) fenio; -(CH2)-(3-CONH2)fenilo; -(CH2)- (2-CONH(C1-7) aiquil)fenio; -(CH2)-(3-CONH(C1-7) alquil)fenio; -(CH2)-(2-0O2(C1-7) alquil)fenio; -(CH2)-(3-0O2(C1-7) alquil)fenio; -(CH2)-(2-NH2)fenio; - (CH2)-(3-NH2)fenio; -(CH2)-(2-(C3-7)alquil)fenio; -(CH2)-(3-(C3-7)alquil)fenilo; - (CH2)-(2-(C3-7) cicloalqui)fenio; -(CH2)-(3- (C3-7) cicloalquil)fenio; -(CH2)- (2-an)fenilo; -(CH2)-(3-an)fenio; -(CH2)-(2-heteroani)fenio; -(CH2)- (3 -heteroanil)fenilo; -(CH2)-2-bromo-5-fluoro fenio; -(CH2)-2-cloro-5-fluoro fenio; -(CH2)-2-ciano-5-fluoro fenio; -(CH2)-2,5-dicloro fenio; -(CH2)-2,5-difluoro fenio; -(CH2)-2,5-dibromo fenio; -(CH2)-2-bromo-3,5-difluoro fenio; - (CH2)-2-cloro-3,5-difluoro fenio; -(CH2)-2,3,5-tnifluoro fenio; -(CH2)-2,3,5,6-tetrafluorofenilo; -(CH2)-2-bromo-3,5,6-tnifluoro fenio; -(CH2)-2-cloro-3,5,6-tnifluoro fenio; - (CH2)-2-ciano-3,5-difluoro fenio; -(CH2)-2-ciano-3,5,6-trifluoro fenilo: -(CH -(2-heterocicloalauTh fenio: v -(CH-(3-heterncic1oa1aiii1)feni]n

cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIdico, alifÆtico, (C110)alquilo, aiquileno, alquilideno, amida, amino, amino(C110)alquilo, aromÆtico, (C5)arilo, (C4 12)bicicloalquio, (C92)bicic1oari1o, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonio, (C312) cicloalquilo, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C8)bicic1oalquio, hetero (C3 12)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)arilo que contiene
1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C4)bicic1oari1o, hetero(C312)ciclocalquio que
contiene de 1 - 3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C1
10)alquio y oxo(C110)alquio.

71. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56, en donde M es CH.

72. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56, en donde M es CH, y en
donde R3 se selecciona del grupo que consiste en 3-amino-piperidinil-1-io, 3-aminometil-pirrolidin-1 -io, 2-aminoazetidin-1 -io, 3-amino-3-metilpiperidin-1 -io,
. 3-aminohexahidroazepin- 1 -io, 3-amino-ciclohex- 1-i0, piperazin- 1 -io, homopiperazin-1 -io, 3-amino-pirrolidin-1 -io, R-3-aminopiperidin-1 -io, R-3-amino-3-metilpiperidin-1-io, y 3-amino-pirrolidin-1-io, cada uno sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquio, aiquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C110) aiquio, aromÆtico, (C512) arilo, (C412)bicicloalquio, (C9.12)bicicloanilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonilo, (C31 2) cicloalquilo, cicloalquileno, ester, halo, hetero(C812)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C4 12)bicicloanilo, hetero(C312)ciclocalquio que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos,oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa (C) aliquio y oxo (C) alquilo.

73. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56, en donde M es CH, y en
donde R2 es (C110)alquilo sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un radical aldehIdo, alicIcico, alifÆtico, (C110)alquilo, aiquileno, aiquilideno, amida, amino, amino(C110)alquilo, aromÆtico, (C512) anilo, (C412)bicicloalquio, (C912)bicicloarilo, carbamoio, carbocidiclo, carboxio, carbonio, (C312) cicloalquio, cicloalquileno, ester, halo, hetero (C8 12)bicicloalquio, hetero(C312)cicloalquileno que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C113)anilo que contiene 1 - 3 heteroÆtomos, hetero(C412)bicicloarilo, hetero(C312)ciclocalquilo que contiene de 1 - 3 heteroÆtomos, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxa(C110) aiquilo y oxo (C1) aiquio.

74. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56 para producir una
pirimidin-diona de la formula
0

)Me

H2NN N O

que comprende:
(i) mezclar 6-cloro-1H-pirimidina-2,4-diona con un haluro de arilo
de la formula
CN

Hal

donde Hal es Br, Cl, o I, bajo condiciones suficientes para producir un compuesto de la formula
0

Cl"o

((J

CN

(ii) aiquilar el producto anterior con un haluro de metilo bajo condiciones suficientes para formar un compuesto de formula
0

CIJNO

() CN y
(iii) condensar el producto anterior con un compuesto de la formula
NH2
 2HCI
NH

75. El proceso para producir una pirimidin-diona de acuerdo con la
reivindicación 74, que comprende, ademÆs, la formación de la sal de adición Æcida.

76. El proceso de acuerdo con la reivindicación 75, en donde la sal de adición
Æcidaes la sal de benzoato.

77. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56 en donde la piritnidin-
diona se selecciona del grupo que consiste en:
2- { 6- [3-Amino-piperidin- 1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-
1 -ilmetil} -benzonitrilo;
2- {6-[3-Amino-piperidin-1 -il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1 - ilmetil} -benzonitrilo;
2- { 6-[3-Amino-piperidin- 1-il] -2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1-
ilmetil} -benzonitrilo;
2- { 6-[3-Amino-piperidin- 1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil} -benzonitrilo;
6-[3-Amino-piperidin- 1-il]-1-(2-bromo-benzil)- 1 H-piriniidina-2,4-diona; 6-[3-Amino-piperidin-1 -il]-1 -(2-iodo-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1 -il]-i-(2-bromo-5-fluoro-benzil)-3-metil-lH-pirimidina-2,4-diona;
6-[3-Amino-piperidin- 1 -il]-1 -(2-cloro-5-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
6-{3-Amino-piperidin-1 -ilJ-1 -(2-cloro-4-fluoro-benzil)-3-metil-lH-pirimidina-2,4-diona;
6-[3-Amino-piperidin-1 -il]-i-(2-bromo-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

2- { 6- [Azepan-3 (–)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 - ilmetil} -benzonitrilo;
2- {6-[3(–)-Amino-azepan-1-i]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidto-2H pirimidin-1 -ilmetil} -benzonitrilo; 2-[6-(2-Amino-etilamino)-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1-ilmetil]-benzonitrilo;
2{6[3Aminopiperidin-1-i]-3-(3-ciano-benzi1)-2,4-dioxO-3,4-d1h1drO-2H . pirimidin-1 -ilmetil}-benzonitrilo; 2- { 6- [3-Amino-piperidin- 1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil} -benzonitrilo;
2- {6- [3-Amino-piperidin-1 -11] -3-(4-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil} -benzonitrilo;
2-[6-(3-Amino-piperidin-1 -il)-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil]-benzonitrilo; 2-16-[3-Amino-piperidin- 1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol- 1 -il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil} -benzonitrilo;
2- { 6-[3-Amino-piperidin- 1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol- 1 -il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil} -benzonitrilo;
6-[3-Amino-piperidin-1 -il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil]-tiofeno-3-carbonitrilo;
metil ester de âcido 3-14-[3-Amino-pipendin- 1-11]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil} -benzoico;
Æcido 3-{4-[3-Amino-piperidin-1 -il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil} -benzoico;
2- (6-[3 (R)-Amino-piperidin- 1-il]-5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -i]metil}-benzonitrilo;
6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -il]-1 -(2,5-di-cloro-benzil)-3-metil-1 H-pirimidina-2,4-diona;
6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -il]-1 -(2-cloro-3,6-di-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
R)-2.-((6-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-
dihidropirimidin- 1 (2H)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo; y 6-[3-Amino-piperidin- 1-11] -1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona.

78. El proceso de acuerdo con la reivmdicación 56, en donde la pirimidin-diona se selecciona del grupo que consiste en:

2- {6-[3(R)-Amino-piperidin- 1 -ill-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil}-benzonitrilo;
2-{6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -i]metil} -benzonitrilo;
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin- 1 -il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 - ilmetul} -benzonitrilo;
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin- 1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilrnetil}-benzonitrilo;
6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -il]-1 -(2-bromo-benzil)-1H-pirimidina-2,4-
diona;
6-P (R)-Amino-piperidin- 1-ill-i (2-iodo-benzil)- 1 H-pirimidina-2,4-diona;
6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -il]-1 -(2-bromo-5-fluoro-benzil)-3-metil-1H-
pirimidina-2,4-diona;
6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -ill-i-(2-cloro-5-fluoro-benzil)-3-metil-1H-
pirimidina-2,4-diona;
6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -il]-1 -(2-cloro-4-fluoro-benzil)-3-metil-1H-
pirimidina-2,4-diona;
6-P (R)-Amino-piperidin-1 -ill-i-(2-bromo-benzil)-3-metil- 1 H-pirimidina-2,4-diona;
2- {6-[3 (R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil} -benzonitrilo;
2- 6- [3 (R-Amino-piperidin- 1-il]-3-(2-ciano-benzil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil} -benzonitrilo;
2- {6-[3(R)-Amino-piperidin-1 -il]-3-(4-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pitimidin- 1 -ilmetil} -benzonitrilo;
2- 6-[3 (R)-Amino-piperidin- 1 -il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1 -il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil} -benzonitrilo;
2- 6- [3 (R)-Amino-piperidin- 1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol- 1 -il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil} -benzonitrilo;
6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-
2H-pirimidin- 1 -ilmetilj-tiiofeno-3-carbonitrilo;
metil ester de Æcido 3- 4-[3(R)-Amino-piperidin- 1-il]-3-(2-ciano-benzil) 2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1 -ilmetil}-benzoico;
Æcido 3-{4-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -ilI-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-
dihidro-2H-pirimidin- 1 -ilmetil} -benzoico;
6-[3 (R)-Amino-piperidin-1 -il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona.

79. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56, en donde la pirimidin-
diona estÆpresente en una mezcla de estereoisómeros.

80. El proceso de acuerdo con la reivindicación 56, en donde la pirimidin-
diona comprende un ünico estereoisómero.

81. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43 para

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogota, D.C.,

Abogada
DILIA RODRIGUEZ D’ALEMAN

(Apoderado)

ASUNTO Radicación 06094099
TrÆmite 002
Evento 001
ActuaciOn 430
Oficio
Folios 005

Patente de lnvención Patente de Modelo de Utilidad fl

Via Nacional

Via PCT (fase nacional) 7x Cap.l Cap. II F7x

No. Sol. Internacional PCT/US2004/042209
Fecha de Presentación Internacional 15-12-2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el articulo 45 de la Decision 486 de la Comisiôn de Ia Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1.Descripci6n: (Folios: 219 a 371) como se radicO inicialmente.
Modificaciones (Folio: 708, pÆgina: 132).

1.2. Reivindicaciones

1.3. Prioridad:

1 a 115 (Folios: 372 a 417) como se radicó
inicialmente. Modificadas I a 81 (Folios:
716 a 742) Modificadas 1 a 81 (folios: 765 a 789).

15/03/2004 y 18/11/2004, US 60/553571 y
US 60/629524

2. AnÆlisisde la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Inhibidores de pirimidindiona dipeptidil peptidasa" (ver folio: 759).

am

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos que pueden usarse para
inhibir dipeptidil peptidasas, asI como composiciones y equipos que comprenden estos compuestos. La presente solicitud tämbiØn se refiere a mØtodos para inhibir dipeptidil peptidasas, asi como mØtodos de tratamiento que usan compuestos de acuerdo con la presente solicitud.

En el capitulo reivindicatorio se reclama 10 siguiente:

Reivindicaciones 1 a 43, 81 (folios: 765 a 778 y 789): un compuesto que comprende un derivado de pirimidindiona.

Reivindicaciones 44 a 49 (folio: 779): una composiciOn farmacØutica que comprende
como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 43.

Reivindicaciones 50 y 51 (folio: 779): Un kit que comprende un compuesto de
acuerdo con las reivindicaciones I a 43, e instrucciones,... informaciOn de almacenamiento, informaciôn de dosificaciOn e instrucciones sobre cómo administrar
el compuesto.

As Reivindicaciones 52 a 55 (folios: 779 y 780): un artIculo fabricado que comprende: un compuesto de acuerdo con cualqwera delas reiviidicaciones 1-43 y materiales de
envasado.

Reivindicaciones 56 a 80 (folios: 780 a 789): Un proceso para producir una pirimidin-
diona.

R2?,,
N)?m

N 1’R3

L.

El problema planteado en esta solicitud es Pa necesidad de nuevos inhibidores de DPP-IV que tengan una potencia, una es-tapibo.aO,unaselectividad, una toxicidad yb propiedades farmacodinamicas ventajosas

La soluciOn propuesta por la presente solicitud consiste en derivados de pirimidindiona que son inhibidores de DPP-IV.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificO en Pa IPC A61 K 31/506; C07D 401/04, 401/12, 401/14; A61 3/10.

4. De Ia solicitud de Patente

4.1. DescripciOn (artIculo 28 D. 486)

De acuerdo con lo revelado en la descripciOn, el tItulo modificado continUa refiriØndose a Pa actividad de los compuestos. AdemÆs, hay una incoherencia en

7O2

donde dice: "inhibidores de pirimidindiona". Se recuerda que el tItulo de la solicitud debe hacer referenda at nücleo principal del compuesto especIfico que se desea proteger, par ejemplo: pirimidindionas sustituidasen tal o tales posiciones por el grupo tat.
4.2. Reivindicaciones (artIculo 30 0 486)
De acuerdo con to revelado en el capItulo reivindicatorio modificado, hay un nUmero elevado de sustituyentes resultando un nUmero alto de compuestos, por to cual el capitulo reivindicatorio no es conciso. Revisar los significados para: R, R4, X, R10 y R11, especialmente.
La reivindicación 25 (folios: 771 y 772) contempla un elevado nUmero de significados para B, especialmente cuando es CR23. Lo mismo es aplicable para la reivindicaciôn 33, 26 34.
Las reivindicaciones 35 y 36 mencionan un listado extenso de compuestos que pueden no estar acordes con los ejemplos revelados en la descripciôn.
5 Unudad de Invencuon (articulo 25 0 486)
Nuevamente se informa que las reivindicaciones 50 a 55 (folios: 779 a 780), que se refiere(n) a un kit y a un artIculo fabricado, no guarda(n) unidad de invención con la revivindicación 1, que se relacionan con derivados de pirimidindiona. Estas reivindicaciones pertenecen a otro campo de la tecnologIa.
6. AnÆlisisde la(s) Oposición(es): (artIculo 43 D. 486)
No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.
7. Determinación del Estado de la TØcnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la TØcnica es:
Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 15-03-2004 y 18-11-2004.
. Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la tØcnica relacionados, con fecha de publicaciOn anterior a esta.
Se encontró como anterioridàde que puden afectar la patentabilidad del objeto de
la presente solicitud:
Fecha de

NO Documento Titulo Publicación

Pyrimidinedione derivatives, their de agosto de [D1]=EP0442473____ production and use 1991

8. AnÆlisis depatentabilidad (artIculo 14 D486)
8.1.Novedad (artIculo 16D486)
Comparando elemento par elemento el objeto de esta solicitud con to mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 06094099, se refiere a:

Derivados de pirimidindiona de formula:

0

Aiquilo C1-1011N
,AIquiIoC1-1O
0 N NH

La anterioridad: EP 0442473 (folios: 746’a 752), se relaciona con: derivados de pirimidindiona, su producciOn y su uso y tienen la fOrmula:

(CH

RXNyO (I)
R2 NR
0

En donde especIficamente se puede encontrar el compuesto:

0

AIquiIo

AIquiIo
0N

IJ

Como se puede observar, el documento EP 0442473 enseæa compuestosque son especIficos frente a los que se reivindican en la presente solicitud y que son iguales.

El elemento caracterIstico de las pirimidiniOnas reivindicadas, ya era conocido en EP 0442473; par lo cual los derivados de pirimidindiona de las reivindicaciones 1 a 49 y 56 a 81 no pueden considerarse nuevos.

9. Conclusion:

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

NO Documento NO Reivindicaciones I

Req uisito que afecta afectadas
Dl EP 0442473 1 a49y56a81 Novedad

En cumplimiento del artIculo 45 de la Decision 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del tØrmino de sesenta dIas contados a partir de la fecha de la notificaciôn de la presente comunicaciôn. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento a si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para Ia concesiOn, se denegara la patente.

NotifIquese el presente oficio confor dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capItulo quinto del titulo primero, e la Cii ular Unica NO 10 de 2001.

/ II f

ALIX CARMENZA SEDES DE VERGEL

Directora de Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificàdo por fijaciOn en lista, de

fecha 21O

CONCEPTO TECNICO No. 3113 EXAMINADOR TECNICO
Codigo No. 202005