

CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Permit Health
Software
Commercial Name
Design

607
Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños
603

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01017398 00000006

Folios: 2

Fecha (AFB): 2003-10-31 12:33:19

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 530 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE No.01-017398

PATENTE: "LAS 5- ALQUILPIRIDO [2,3-D] PIRIMIDINAS SON INHIBIDORAS..."

Estimados señores:

Con fundamento jurídico en lo dispuesto por el Artículo (44) de la Decisión (486) de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones (CAN) ruego a ustedes disponer lo pertinente para proceder al Examen de Patentabilidad de la Solicitud citada en la referencia, para lo cual estamos adjuntando el recibo de pago correspondiente a la tasa vigente para este caso.

En consecuencia, esperamos se surta este trámite para que el expediente siga su curso normal, hasta su concesión.

Atentamente,


CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ.

C.C. No. 17.117.818- Bogotá

T.P. No. 17.402- C.S.J.

Anexo.- Recibo de Pago

Carrera 7 No. 17 - 51 Of. 710 • Edificio Carrera Séptima
PBX (57 1) 341 9841 • Tels (57 1) 400 9180 - 281 0009
E-mails: tmcarlos@etb.net.co , trademarks1@hotmail.com
Bogotá D.C., COLOMBIA

604 ~~608~~

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01017390 00000006 Folios: 2
Fecha (AND): 2003-10-31 12:33:19
Tramite : 002 PATENTES D : REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 79,456
FECHA : OCTUBRE 30 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
CARLOS TAMAYO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	14790921	30/10/2003	1,096,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
	TOTAL :	\$ 335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

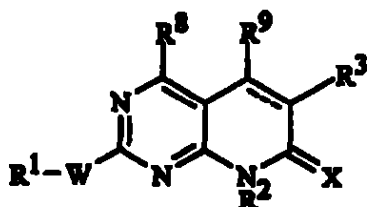


609
605

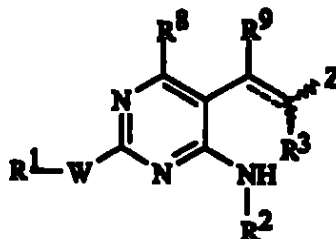
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 471/00		A2	(11) International Publication Number: WO 98/33798
			(43) International Publication Date: 6 August 1998 (06.08.98)
(21) International Application Number: PCT/US98/01343		(74) Agents: RYAN, M. Andrea; Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US) et al.	
(22) International Filing Date: 26 January 1998 (26.01.98)			
(30) Priority Data: 60/037,220 5 February 1997 (05.02.97) US 60/069,743 16 December 1997 (16.12.97) US		(81) Designated States: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, DE, DK, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Burundian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Applicant (for all designated States except US): WARNER LAMBERT COMPANY [US/US]; 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).			
(72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): BOSCHELLI, Diane, Harris [US/US]; 3A Elyse Drive, New City, NY 10956 (US). DOBRUSIN, Ellen, Myra [US/US]; 2205 Winchell, Ann Arbor, MI 48104 (US). DOHERTY, Amette, Marian [US/FR]; 8ème étage, 33, rue Poussin, F-75016 Paris (FR). FATTACY, Ali [IR/US]; Apartment 202, 1770 Green Street, San Francisco, CA 94123 (US). FRY, David, W. [US/US]; 4659 Ash Court, Ypsilanti, MI 48197 (US). BARVIAN, Mark, R. [US/US]; 1037 Morningside Drive, Ann Arbor, MI 48103 (US). KALLMEYER, Susanna, Trumpf [DE/US]; Apartment 92, 2735 Windwood Drive, Ann Arbor, MI 48105 (US). WU, Zhipel [CN/US]; 1436 Hidden Creek South, Salina, MI 48176 (US).		Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	

(54) Title: **PYRIDO [2,3-D] PYRIMIDINES AND 4-AMINOPYRIMIDINES AS INHIBITORS OF CELLULAR PROLIFERATION**



(I)



(II)

(57) Abstract

This invention provides pyridopyrimidines and 4-aminopyrimidines that are useful for treating cell proliferative disorders, such as cancer and metastasis. We have now discovered a group of 7,8-dihydro-2-(amino and thio)pyrido[2,3-d]pyrimidines and 2,4-diaminopyrimidines that are potent inhibitors of cyclin-dependent kinases (cdks) and growth factor-mediated kinases. The compounds are readily synthesized and can be administered by a variety of routes, including orally, and have sufficient bioavailability. This invention provides compounds of Formula (I) and Formula (II) where W is NH, S, SO, or SO₂, R¹ includes phenyl and substituted phenyl, R² includes alkyl and cycloalkyl, R³ includes alkyl and hydrogen, R⁸ and R⁹ include hydrogen and alkyl, and Z is carboxy. This invention also provides pharmaceutical formulations comprising a compound of Formula (I or II) together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient therefor.

610
606

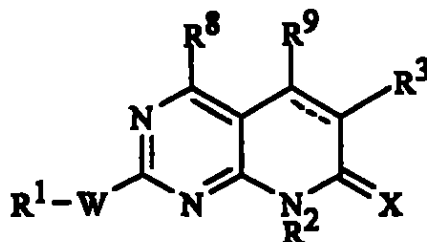
-2-

tumor cell lines used by the National Cancer Institute (NCI) to screen for new cancer therapies (Abraham, et al., *Biology of the Cell*, 1995;83:105-120).

Despite the progress that has been made, the search continues for small molecular weight compounds that are orally bioavailable and useful for treating a wide variety of human tumors and other proliferative disorders such as restenosis and atherosclerosis.

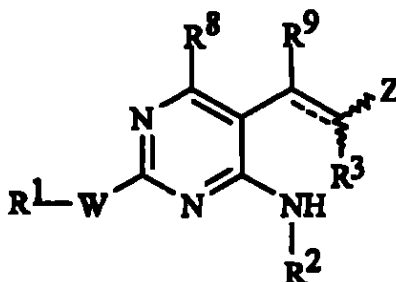
SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides pyridopyrimidines and 4-aminopyrimidines that are useful for treating cell proliferative disorders, such as cancer, atherosclerosis, restenosis, psoriasis, and endometriosis. We have discovered a group of 7,8-dihydro-2-(amino and thio)-7-(oxo, thio, or imino)-pyrido[2,3-d]pyrimidines and 4-aminopyrimidines that are potent inhibitors of cyclin-dependent kinases (cdks). The compounds are readily synthesized and can be administered by a variety of routes, including orally and parenterally, and have little or no toxicity. The compounds of the invention are members of the class of compounds of Formula I:



I

and Formula II:



II

wherein:

W is NH, S, SO, or SO₂;

-3-

R¹ and R² include alkyl, cycloalkyl, substituted alkyl, and substituted cycloalkyl;

R³ includes hydrogen, alkyl, and halogen;

X is O, S, or NH;

R⁸ and R⁹ independently are hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, amino, and the like;

5 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

This invention also provides pharmaceutical formulations comprising a compound of Formula I or II together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient therefor.

10 Compounds within the scope of the present invention are inhibitors of the cyclin-dependent kinases such as cdk2, cdc2, and cdk4. Some of the compounds of the present invention also inhibit growth factor mediated tyrosine kinases including platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), and epidermal growth factor (EGF). As inhibitors of cyclin-dependent, as well as growth factor-mediated, tyrosine kinases, the compounds of the instant invention
15 are useful in controlling proliferative disorders such as cancer, psoriasis, vascular smooth muscle cell proliferation associated with atherosclerosis, and postsurgical vascular stenosis and restenosis in mammals.

A further embodiment of this invention is a method of treating subjects suffering from diseases caused by cellular proliferation. The method entails
20 inhibiting proliferation of tumorigenic cells of epithelial origin and vascular smooth muscle proliferation, and/or cellular migration by administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I and/or II to a subject in need of treatment.

A further embodiment of this invention is a method of treating subjects
25 suffering from diseases caused by DNA tumor viruses such as herpes viruses.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

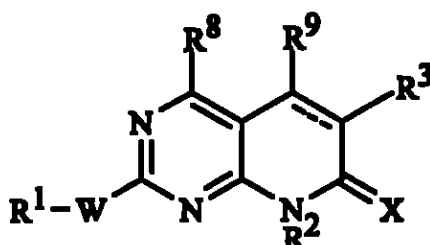
We have discovered a new class of compounds that are potent inhibitors of cyclin-dependent kinases (cdks) and are useful agents for treating subjects suffering from diseases caused by abnormal cell proliferation. Compounds within

-150-

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

the dotted line represents an optional double bond;

(W) is NH, S, SO, or SO₂;

(X) is either O or NH;

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of H,(CH₂)_nAr, (CH₂)_nheteroaryl, (CH₂)_nheterocyclyl, C₁-C₁₀ alkyl,C₃-C₁₀ cycloalkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, and C₂-C₁₀ alkynyl, whereinn is 0, 1, 2, or 3, and the (CH₂)_nAr, (CH₂)_nheteroaryl, alkyl,cycloalkyl, alkenyl, and alkynyl groups are optionally substitutedby up to 5 groups selected from NR⁴R⁵, N(O)R⁴R⁵, NR⁴R⁵R⁶Y,

phenyl, substituted phenyl, hydroxy, alkoxy, phenoxy, thiol,

thioalkyl, halo, COR⁴, CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, SO₃R⁴,PO₃R⁴, aldehyde, nitrile, nitro, heteroaryloxy, T(CH₂)_mQR⁴,C(O)T(CH₂)_mQR⁴, NHC(O)T(CH₂)_mQR⁴, or T(CH₂)_mCO₂R⁴wherein m is 1-6, T is O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁴R⁶Y, or CR⁴R⁵,and Q is O, S, NR⁵, N(O)R⁵, or NR⁵R⁶Y;R³ is H or alkyl;R⁴ and R⁵ are independently selected from the group consisting ofhydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆alkynyl, (CH₂)_nAr, C₃-C₁₀ cycloalkyl, heterocyclyl, and

613
609

-151-

heteroaryl, or R⁴ and R⁵ together with the nitrogen to which they are attached optionally form a ring having 3 to 7 carbon atoms and said ring optionally contains 1, 2, or 3 heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, substituted nitrogen, oxygen, and sulfur;

R⁶ is alkyl;

R⁸ and R⁹ independently are H, C₁-C₃alkyl, NR⁴R⁵, N(O)R⁴R⁵, NR⁴R⁵R⁶Y, hydroxy, alkoxy, thiol, thioalkyl, halo, COR⁴, CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, SO₃R⁴, PO₃R⁴, CHO, CN, or NO₂; and Y is a halo counter-ion.

2. A compound of Claim 1 wherein W is NH and R⁸ and R⁹ both are hydrogen.
3. A compound of Claim 2 wherein a double bond exists between C₅ and C₆, and X is O.
4. A compound of Claim 3 wherein R¹ is phenyl or substituted phenyl.
5. A compound of Claim 4 wherein R² is an alkyl, substituted alkyl, or cycloalkyl unsubstituted or substituted.
6. A compound according to Claim 5 selected from:
 - 8-Ethyl-2-phenylamino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
 - 8-Benzyl-2-phenylamino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
 - 7-Oxo-2-phenylamino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-8-yl)-acetic acid methyl ester;
 - 8-Methoxymethyl-2-phenylamino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;
 - 8-(3-Benzyloxypropyl)-2-phenylamino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

~~614~~
610

2020

Bogotá, D.C. 01 de agosto de 2006

Apoderado: Carlos Orlando Maya Rodríguez

Oficio: 8779

ASUNTO Radicación: 01-17398
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Follos

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:

Documentos estudiados:

- ◇ capítulo descriptivo, folios 8 a 124;
- ◇ capítulo reivindicatorio, folios 125 a 187;
- ◇ solicitud de la cual se reivindica prioridad y la traducción exigida, folios 193 a 587;
- ◇ 2º examen de forma, folio 602;
- ◇ solicitud del examen de patentabilidad, folios 607 y 608.

Objeto de la invención:

El título de la invención "LAS 5-ALQUILPIRIDO[2,3-D]PIRIMIDINAS SON INHIBIDORAS DE LAS CINASAS DE TIROSINA Y QUE DEPENDEN DE LA CICLINA".

Su objeto son los compuestos derivados de ari-aminopirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona y medicamentos que los comprenden como sustancia activa y sus sales fisiológicamente tolerables.

El campo de la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/40, 31/16

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se

6/5
611

establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

-Las reivindicación 1 sus dependientes, no son claras en la parte donde se define los sustituyentes en términos como *"alquilo inferior, alcoxi inferior, grupo carbocíclico, arilo, heteroarilo, alquenilo inferior, alquinilo inferior"* etc, están definidos de manera ambigua y especulativa los sustituyentes, porque dichos sustituyentes están en términos de denominaciones genéricas de grupos químicos; cuando lo correcto es definir los sustituyentes de manera técnica e inequívoca de acuerdo con lo sustentado en la descripción.

Igualmente las reivindicaciones reclaman *"prodrogas"* que técnicamente no tiene ningún significado y en la descripción no aparece descrito ningún profármaco, por lo tanto no está sustentado en la descripción, enténdase bien no existe ninguna estructura química que contenga esas características, porque en las respuestas a esta objeción siempre se limitan a enviar equivocadamente la definición teórica de lo que significa un profármaco.

En las reivindicaciones no se aceptan tales términos porque no delimitan claramente el alcance de la invención.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece en su inciso d) que no serán patentables: *"los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*.

Las reivindicaciones 10 a 17, 22 y 23 reclaman un método para tratamiento del cuerpo animal, por lo tanto están inmersas bajo el alcance del artículo 20 de la Decisión 486.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

616
612

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

Se realizó la búsqueda del estado de la técnica con fecha anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud, de la cual se reivindica prioridad, 08 de marzo-2000. Consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró muchos documentos solo se adjuntaron algunos:

No.	Documento No.	Título	*Fecha de Publicación
D1	WO98337989	Pyrido [2,3,D]pyrimidines and 4-aminopyrimidines as inhibitors of cellular proliferation	

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: **"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."**

En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad:

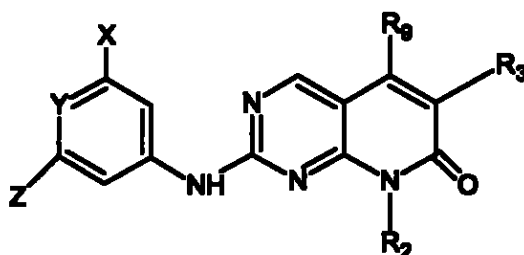
El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: **"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el**

~~617~~
613

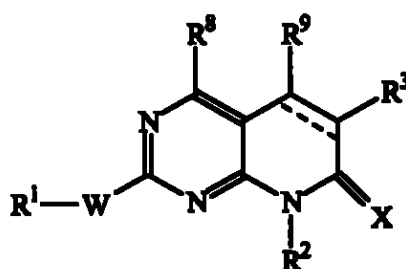
estado de la técnica." "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

La solicitud en estudio reclama como nuevo derivados de aril-aminopirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona y medicamentos que los contienen.



-La anterioridad D1, comprende aril-aminopirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:



, donde por ejemplo es W es NH, X es O, R¹ es aril o heteroaril sustituido, demuestran claramente que los compuestos reclamados en la solicitud en estudio no son nuevos, como tampoco es nuevo su efecto terapéutico como inhibidor de la kinasas, además si se observan todos los ejemplos de esta anterioridad los que no se solapan son estructuras muy cercanas con pequeños cambios, para garantizar que no se modifique el efecto respecto al arte conocido o sea conservar el efecto conocido.

6/8
6/11

Cuando una solicitud esta afectada su novedad, obviamente no posee nivel inventivo. En conclusión los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectadas así:

Documento	Reivindicaciones	Requisito que afecta
D1	1 a 10	Novedad

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la circular única No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA GÓSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
10 de AGO. 2006

CONCEPTO TÉCNICO No. 1247 EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202012