



No. 10-085288- -00004-0000

Fecha: 2012-11-29 16:08:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 28

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 10.085.288

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Compuestos de 4-piridinona y su uso para cáncer"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 435

DEL 4 DE SEPTIEMBRE DE 2012, OFICIO NO. 15445 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Reivindicaciones de uso

El examinador menciona que las reivindicaciones 12 y 13 no son patentables.

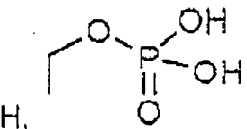
Con el fin de atender a la anterior observación se presenta un nuevo pliego reivindicatorio en el cual se cancelaron las anteriores reivindicaciones.

1.2 Claridad de las reivindicaciones

Con relación a la claridad de la solicitud su Despacho estable lo siguiente:

"En las reivindicaciones 1, 3, 6 el término "opcionalmente", es ambiguo porque hace eventual sustitución del anillo heterocíclico y la cadena alquílica, por eso no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un sustituyente concreto".

"La reivindicación 11 define un compuesto donde G es CH₃-H₂PO₄. Por lo tanto se le sugiere al solicitante en lo posible, restringir el capítulo reivindicatorio de la solicitud a una generalización razonable de las realizaciones preferidas y eliminar aquellas que no son parte de la invención

Radical	Soporte de la descripción
G	

1.3 Novedad

Su Despacho reconoce la novedad de la presente invención

1.4 Nivel inventivo

Su Despacho menciona que los documentos D1¹ (US2005/0245530), D2² (WO2005117867) y D3³ (US6498151) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 11 de la presente invención y argumenta lo siguiente:

".....los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención

¹ Monocyclic heterocycles as kinase inhibitors

² Monocyclic heterocycles as kinase inhibitors

³ Aryldifluoromethylphosphonic acids with sulfur-containing substituents

definida en la reivindicación 1 porque D1 divulga el compuesto del ejemplo 56 o derivado de piridinona para uso en el tratamiento del cáncer.

D2 divulga el compuesto del ejemplo 58 o derivado de óxido de piridina para uso en el tratamiento del cáncer.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto del ejemplo 56 del documento D1 consiste en que la invención tiene un F en el anillo fenilo a la piridinona y un Cl en el anillo piridina unido al fenoxi.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de los ejemplos 2 y 58 del documento D2 corresponde a que la invención tiene un anillo piridinona unido al anillo fenilo.

No se evidencia que por el hecho de tener un F en el anillo fenilo unido a la piridinona y un Cl en el anillo piridina unido al fenoxi, se tenga un efecto técnico inesperado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto del ejemplo 56 conocido en D1 para conseguir compuestos alternativos de derivados de piridinona para el tratamiento del cáncer.

Sin embargo, la utilización de un F en el anillo fenilo unido a la piridona y un Cl en el anillo piridina unido al fenoxi, ya se encuentra divulgada en los ejemplos 2 y 58 del documento D2. Adicionalmente, la utilización del grupo fosfato en profármacos de compuestos derivados de piridina como inhibidores de cinasa para el tratamiento del cáncer, para mejorar la biodisponibilidad del fármaco se encuentra divulgado en el documento D3.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un F en el anillo fenilo unido a la piridinona y un Cl en el anillo piridina unido al fenoxi en los derivados de piridinona para el tratamiento del cáncer de D1 y además estaría motivado a utilizar el grupo fosfato en los profármacos del compuesto de la invención para ser usados en el tratamiento del cáncer y de esta manera mejorar la solubilidad en agua y por lo tanto la biodisponibilidad del fármaco. Por lo cual se considera obvia".

2. Respuesta al examen de patentabilidad

Modificación a una solicitud en trámite:

Con el propósito de atender a las observaciones del examinador y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite presentar modificaciones a su solicitud siempre y cuando no se presente ampliación en la invención originalmente presentada, presento un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado conformado por 11 reivindicaciones.

Como se mencionó anteriormente, el examinador podrá notar que las reivindicaciones 12 y 13 que se dirigían al uso fueron canceladas.

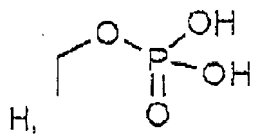
Con relación a la observación para el término "opcionalmente" informamos a su Despacho que dicho término se removió del pliego reivindicatorio y se incluyó un lenguaje alternativo que indica por ejemplo que el sustituyente X es H, alquilo no sustituido o alquilo sustituido con uno de (..)"

De esta forma se da por superada ésta observación.

3. Claridad de la reivindicación 11

El examinador efectúa la siguiente observación de la reivindicación 11:

"La reivindicación 11 define un compuesto donde G es CH₃-H₂PO₄. Por lo tanto se le sugiere al solicitante en lo posible, restringir el capítulo reivindicatorio de la solicitud a una generalización razonable de las realizaciones preferidas y eliminar aquellas que no son parte de la invención"

Radical	Soporte de la descripción
G	

Al respecto informamos a su Despacho que mi representada no entiende la anterior observación, ya que la reivindicación 10 se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1. La reivindicación 11 que depende de la reivindicación 10 se relaciona con una composición farmacéutica que comprende el compuesto que tiene $G = -CH_2OP(O)(OH)_2$.

Mi representada se pregunta: ¿Que es lo que no es claro en esta reivindicación? y porqué la invención debería limitarse al alcance de la reivindicación 11?

Las reivindicaciones de la presente solicitud de patente son claras y concisas, es decir, cumplen a cabalidad con el artículo 30 de la Decisión 486.

Por lo que respetuosamente solicitamos al examinador una explicación a dicha observación.

4. Novedad

El examinador reconoce que la presente invención es novedosa, por lo tanto el requisito a sustentar es el nivel inventivo.

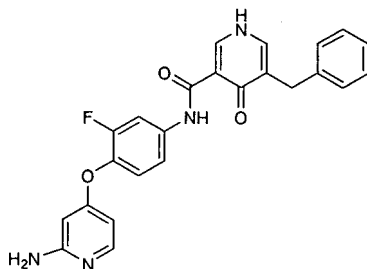
5. Nivel Inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando “*si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

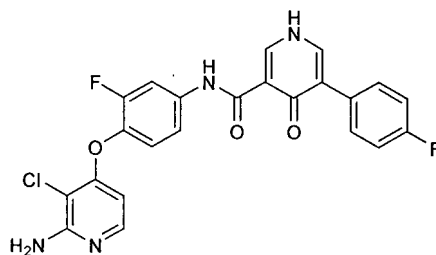
Contrario a lo que plantea el Examinador, los documentos D1, D2, y D3 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a

partir de las enseñanzas presentadas en dichos documentos.

El examinador menciona que D1 y D2 son los documentos cercanos al estado de la técnica porque D1 divulga el compuesto del ejemplo 56.



El examinador compara el compuesto A del ejemplo 1 de la presente invención que tiene la estructura



El examinador menciona que el problema técnico objetivo a resolver se puede definir como: *"cómo modificar el compuesto del ejemplo 56 conocido en D1 para conseguir compuestos alternativos de derivados de piridinona para el tratamiento del cáncer."*

El examinador también menciona que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto del ejemplo 56 de D1 consiste en que la invención tiene un F en el anillo fenilo a la piridinona y un Cl en el anillo piridina unido al fenoxi.

Menciona también el examinador que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de los ejemplos 2 y 58 del documento D2 corresponde a que la invención tiene un anillo piridinona unido al anillo fenilo.

Afirma el examinador que no se evidencia que por el hecho de tener un F en el anillo fenilo unido a la piridinona y un Cl en el anillo piridina unido al fenoxi, se tenga un efecto técnico inesperado.

Frente a tal afirmación mi representada respetuosamente manifiesta su total desacuerdo, ya que al parecer el examinador no ha tenido en cuenta todo el contenido de la descripción de la solicitud en estudio incluyendo los datos experimentales en donde se compara el ejemplo 1 con el compuesto A y el compuesto B (correspondientes a los ejemplos 56 y 101, respectivamente del documento del arte previo citado por su Despacho).

En la descripción de la presente invención, en la página 1 se menciona textualmente:

"La solicitud de patente de E.U.A publicada US 2005/0245530 A1 describe compuestos heterociclo monocíclicos que inhiben la actividad de proteína tirosina cinasa de receptores de factor de crecimiento tales como Met haciéndolos entonces útiles como agentes anticáncer. Como puede apreciarse, sigue habiendo la necesidad de agentes anticáncer que sean útiles para tratar cáncer activado por Met y que tengan ventajosamente actividad contra otras vías de cáncer".

El anterior párrafo que cita el documento US 2005/0245530, afirma que el problema a ser resuelto por la presente invención es la provisión de "compuestos anti cáncer que sean útiles para el tratamiento de cáncer activado por Met y que tengan ventajosamente actividad contra otras vías de cáncer". El subrayado fuera de contexto.

Aclaremos a su Despacho que la palabra en inglés "advantageously" de la solicitud internacional PCT/US2009/031649 se tradujo en el texto de la descripción de la presente invención como "adecuadamente". Sin embargo, consideramos que la palabra más adecuada es "ventajosamente".

La presente invención describe y reclama un compuesto que tiene actividad contra Met y otras rutas de cáncer, por lo que la solicitud en estudio proporciona la solución al problema propuesto.

En particular, el texto de la solicitud en la tabla 4, por favor ver página 52 de la solicitud en estudio presenta datos comparativos para las actividades del ejemplo 1 y compuestos comparativos A y B como inhibidores de cinasa MET y en dos rutas adicionales de cáncer.

Los valores IC₅₀ para el ejemplo 1, y los compuestos A y B comparativos en los tres ensayos se presentan a continuación en la tabla 4. Por favor, nótese que un valor inferior IC₅₀ indica que el compuesto tiene una actividad mayor como un inhibidor en el ensayo particular.

Tabla No. 4

	Cinasa MET IC ₅₀ (nM)	GTL-16 IC ₅₀ (nM)	VEGFR-2 IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 1	1.7	39	15
Compuesto A	160	5400	-
Compuesto B	4.8	170	40

Los datos de la tabla 4 muestran que el ejemplo 1 tuvo un valor IC₅₀ de 1.7 nM en el ensayo de Cinasa MET lo que indica su actividad de inhibición superior que los compuestos comparativos A y B. Adicionalmente, los datos muestran que el ejemplo 1 también tuvo una actividad superior en el ensayo de proliferación carcinoma gástrico GTL 16 que los dos compuestos comparativos y una actividad superior en el ensayo de cinasa VEGFR-2 que el compuesto B.

Por lo tanto, el ejemplo 1 de la solicitud en estudio (y sus sales y profármacos) presentan

propiedades inesperadas en relación con los compuestos A y B, y además, es una solución al problema planteado de proporcionar "compuestos anticáncer que sean útiles para tratar cáncer activado por Met y que tengan ventajosamente actividad contra otras vías de cáncer"

Adicionalmente, después de revisar los argumentos del examinador pareciera que lo que hace el examinador es seleccionar compuestos particulares de los documentos D1 y D2, luego escoge solamente grupos selectos de compuestos particulares al tiempo que ignora otras partes de los compuestos, y además, erróneamente concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia sabría como unir los grupos individuales para formar los compuestos de la presente invención. Este enfoque es erróneo por varias razones.

En primer lugar, el análisis de las diferencias estructurales entre los compuestos de la presente invención y los compuestos de D1 y D2 está incompleto y es erróneo. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 56 del documento D1 difiere de los compuestos de la presente invención tal como sigue:

La molécula del ejemplo 56 tiene un sustituyente bencilo (-CH₂-fenilo) unido al anillo piridinonilo (no al sustituyente fenilo); y falta un sustituyente cloro al anillo piridilo y un sustituyente flúor al sustituyente bencilo. Por el contrario, los compuestos de la presente invención tienen un sustituyente 4-fluorofenilo al anillo piridinonilo y un sustituyente cloro en la posición 3 del anillo de piridinilo.

Sin embargo, el examinador no proporcionó ninguna guía de cómo una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente sabría cuáles sustituyentes seleccionar y en qué posiciones colocar éstos sustituyentes. Por ejemplo, con base en las valencias químicas, el grupo piridinilo podría haber sido sustituido por cloro en la posición 3, en la posición 5, o en la posición 6.

Por lo que mi representada se pregunta ¿Cómo supo el examinador seleccionar el sustituyente cloro y luego colocarlo en la posición 3 del anillo piridinilo?

En esencia, el examinador ha reconstruido fórmulas estructurales por comparación

utilizando el compuesto reclamado es decir, reconstruye piezas de la estructura reivindicada en virtud de lo que se conoce en materia de patentes como "*hindsight*"

El examinador utiliza hindsight para escoger selectivamente compuestos individuales de los documentos D1 y D2 y luego selecciona grupos individuales de estos compuestos para reconstruir los compuestos de la presente invención.

Como se mencionó anteriormente, los solicitantes compararon las actividades del ejemplo 1 con los compuestos A y B (correspondientes a los ejemplos 56 y 101 del documento D1) en la tabla 4 de la descripción, y demostraron la actividad superior inesperada de los compuestos de la presente invención.

En conclusión, los compuestos de la presente invención, tal como se reclaman en el nuevo pliego reivindicatorio no solamente son novedoso como ya lo ha reconocido su Despacho sino que también son inventivos con relación al arte previo citado por su Despacho.

La altura inventiva de estos compuestos se sustenta mediante los datos de actividad, que indican que los presentes compuestos, representados por el ejemplo 1, tuvieron actividad contra la cinasa MET en combinación con la actividad contra la proliferación carcinoma gástrica GTL 16 y contra la cinasa VEGFR-2. Por el contrario, los compuestos comparativos del arte previo tuvieron valores de actividad inferiores en los ensayos medidos. Es decir, la presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades inesperadas con relación a los compuestos del arte previo citados por su Despacho, lo que claramente les confiere altura inventiva.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

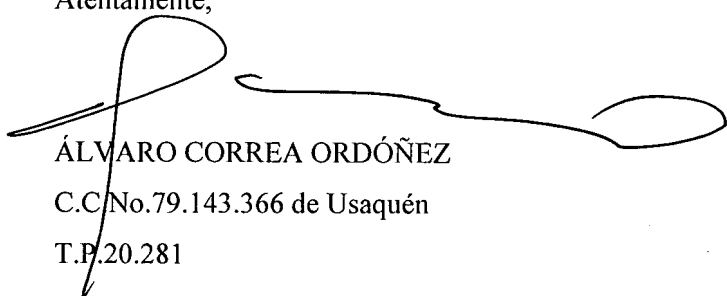
6. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que las patentes Mexicana MX No. 298606, Europea EP 2235002 (decisión de otorgamiento), Estadounidense No. US

8258118 y US 8124768, y la patente de Nueva Zelanda No. 586630 equivalentes a la presente solicitud colombiana han sido otorgadas. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C/No.79.143.366 de Usaquén

T.P.20.281

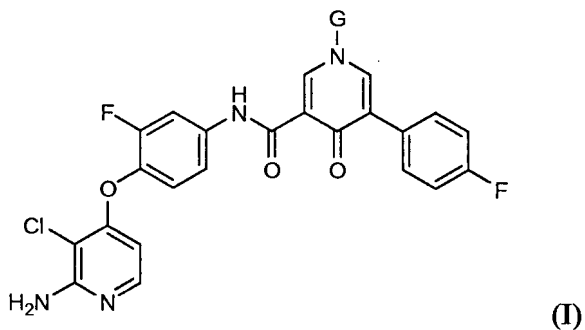
Anexos:

- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 11 reivindicaciones
- Recibo de pago por reivindicación adicional
- Copia de la carátula y reivindicaciones de US 8,124,768.
- Copia de las reivindicaciones otorgadas en México.
- Copia de las reivindicaciones otorgadas en Europa

BOGMGT/BOGDMS-#1287958-V1-P2010_000038-0710.DOC

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula (I):



o una sal del mismo, en donde:

G es H, $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, o $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$;

X es H, alquilo no sustituido o alquilo sustituido con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o $-\text{NR}^1\text{R}^2$;

Z es alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclo no sustituido o heterociclo sustituido con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano y/o $-\text{NR}^3\text{R}^4$; y

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H y/o alquilo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado porque: G es H.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado porque:

G es $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$; y

X es H o alquilo C_1-C_2 no sustituido o alquilo C_1-C_2 sustituido con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o $-\text{NR}^1\text{R}^2$.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3 o una sal del mismo, caracterizado porque:

X es H o metilo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4 o una sal del mismo, caracterizado porque X es H.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado porque:

G es $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$;

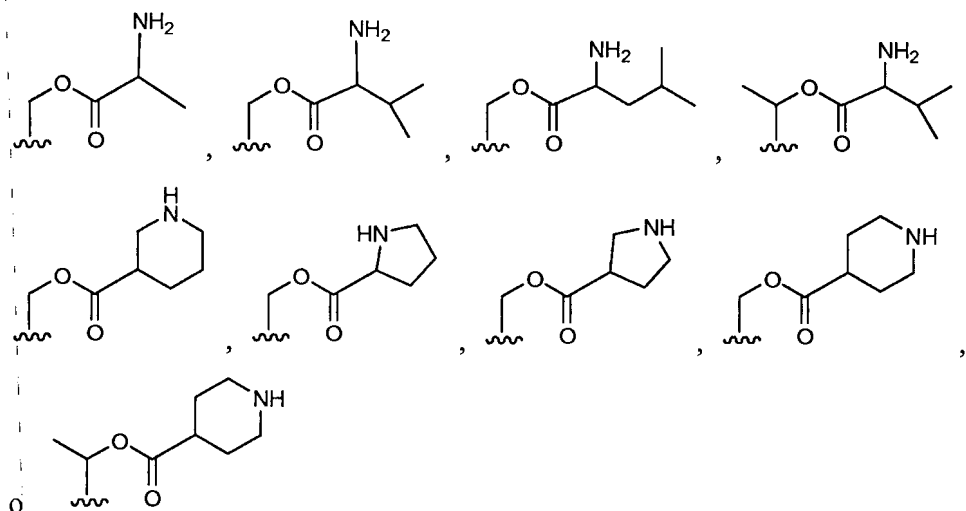
X es H, alquilo C_1-C_2 no sustituido, o alquilo C_1-C_2 sustituido con uno o más de OH, halógeno, ciano, y/o $-\text{NR}^1\text{R}^2$;

Z es alquilo C_1-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende un heteroátomo de nitrógeno no sustituido o un heteroátomo de nitrógeno sustituido con uno o más de alquilo, OH, halógeno, ciano y/o $-\text{NR}^3\text{R}^4$; y

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H y/o alquilo C_1-C_4 .

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o una sal del mismo, caracterizado porque X es H o metilo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7 o una sal del mismo, caracterizado porque G es:



9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado porque dicho compuesto es:

N-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (1);

fosfato diácido de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4*H*)-il)metilo (2);

2-aminopropanoato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4*H*)-il)metilo (3);

2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-

oxopiridin-1(4H)-il)metilo (4);

2-amino-4-metilpentanoato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (5);

piperidin-3-carboxilato de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (6);

pirrolidin-2-carboxilato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (7);

pirrolidin-3-carboxilato de (S)-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (8);

piperidin-4-carboxilato de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)metilo (9);

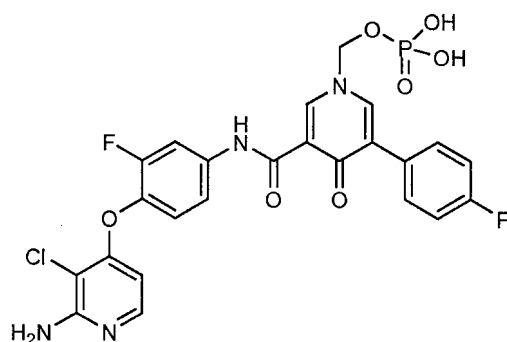
piperidin-4-carboxilato de 1-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)etilo (10);

2-amino-3-metilbutanoato de (2S)-1-(3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)etilo (11); o

1-metilpiperidin-4-carboxilato de (3-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4*H*)-il)metilo (12).

10. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el por lo menos un compuesto es:

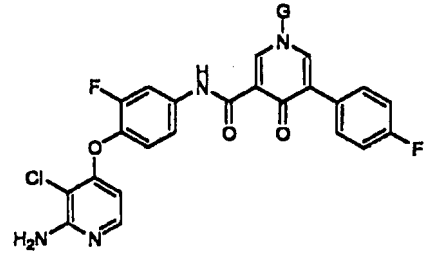


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Reivindicacion Mexicana
Otorgadas

Mex. Pat. Appln No. MX/a/2010/007496
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ENGLISH CLAIMS AS GRANTED IN MEXICO

1. A compound having the following Formula (I):



or a salt thereof, wherein:

G is H, -CHX-OP(=O)(OH)₂, or -CHX-OC(=O)Z;

X is H or alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or -NR¹R²;

Z is alkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or -NR³R⁴; and

R¹, R², R³, and R⁴ are independently H and/or alkyl.

2. The compound of Claim 1 or a salt thereof, wherein: G is H.

3. The compound of Claim 1 or a salt thereof, wherein:

G is -CHX-OP(=O)(OH)₂; and

X is H or C₁-C₂alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or -NR¹R².

4. The compound according to Claim 3 or a salt thereof, wherein:

X is H or methyl.

5. The compound according to Claim 4 or a salt thereof, wherein X is H.

6. The compound according to Claim 1 or a salt thereof, wherein:

G is -CHX-OC(=O)Z;

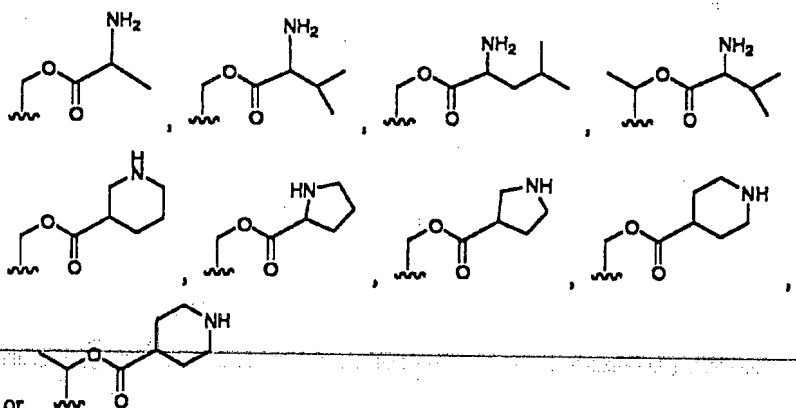
X is H, C₁-C₂alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or -NR¹R²;

Z is C₁-C₆alkyl or 5- to 6-membered heterocycle comprising one nitrogen heteroatom, optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or -NR³R⁴; and

R¹, R², R³, and R⁴ are independently H and/or C₁-C₄alkyl.

7. The compound according to Claim 6 or a salt thereof, wherein X is H or methyl.

8. The compound according to Claim 7 or a salt thereof, wherein G is:



9. The compound according to Claim 1 or a salt thereof, wherein said compound is:

N-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (1);

(3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl dihydrogen phosphate (2);

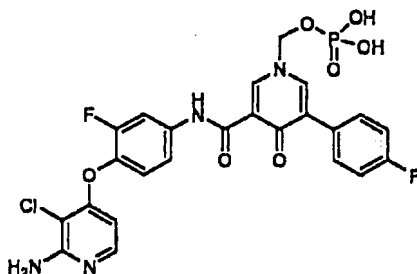
(*S*)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl 2-aminopropanoate (3);

(*S*)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl 2-amino-3-methylbutanoate (4);

- (S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl 2-amino-4-methylpentanoate (5);
- (3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl piperidine-3-carboxylate (6);
- 5 (S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl pyrrolidine-2-carboxylate (7);
- (S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl pyrrolidine-3-carboxylate (8);
- (3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl piperidine-4-carboxylate (9);
- 10 1-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)ethyl piperidine-4-carboxylate (10);
- (2S)-1-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)ethyl 2-amino-3-methylbutanoate (11); or
- 15 (3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl 1-methylpiperidine-4-carboxylate (12).

10. A pharmaceutical composition comprising at least one compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a
- 20 pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

11. The pharmaceutical composition according to claim 10, wherein said at least one compound is:



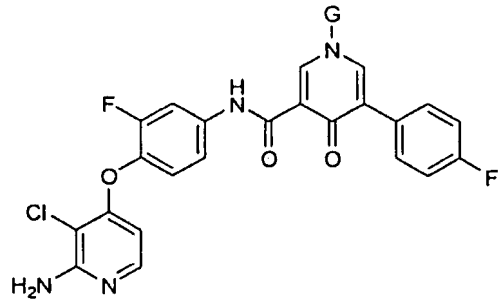
- 25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. Use of a compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

- 5 13. The use according to Claim 12, wherein said cancer is bladder cancer, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, kidney cancer, liver cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreas/gall bladder cancer, prostate cancer, thyroid cancer, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, melanoma, glioblastomas/astrocytomas, MFH/fibrosarcoma, or mesothelioma.
-

Claims

1. A compound having the following Formula (I):



(I)

or a salt thereof, wherein:

G is H, -CHX-OP(=O)(OH)₂, or -CHX-OC(=O)Z;

X is H or alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or -NR¹R²;

Z is alkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or -NR³R⁴; and

R¹, R², R³, and R⁴ are independently H and/or alkyl.

2. The compound of Claim 1 or a salt thereof, wherein: G is H.

3. The compound of Claim 1 or a salt thereof, wherein:

G is -CHX-OP(=O)(OH)₂; and

X is H or C₁-C₂alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or -NR¹R².

4. The compound according to Claim 3 or a salt thereof, wherein:

X is H or methyl.

5. The compound according to Claim 4 or a salt thereof, wherein X is H.

6. The compound according to Claim 1 or a salt thereof, wherein:

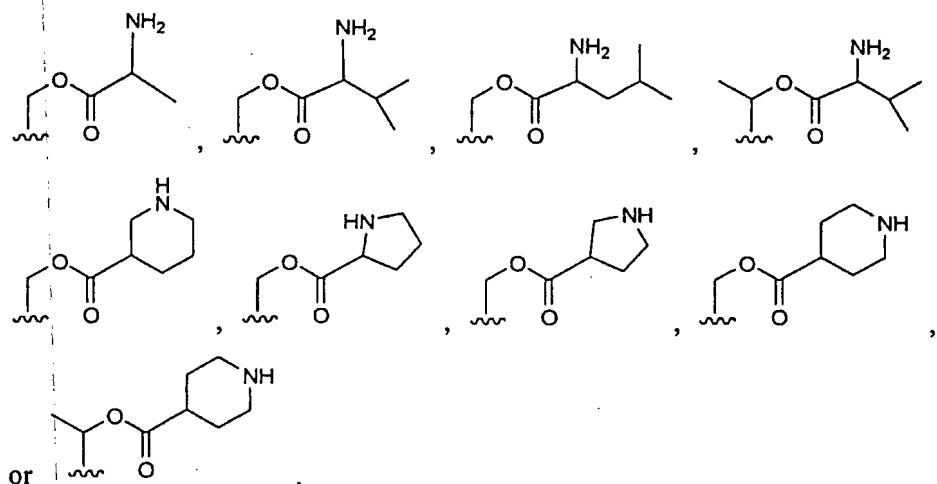
G is -CHX-OC(=O)Z;

X is H, C₁-C₂alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or -NR¹R²;

Z is C₁-C₆alkyl or 5- to 6-membered heterocycle comprising one nitrogen heteroatom, optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or -NR³R⁴; and R¹, R², R³, and R⁴ are independently H and/or C₁-C₄alkyl.

7. The compound according to Claim 6 or a salt thereof, wherein X is H or methyl.

8. The compound according to Claim 7 or a salt thereof, wherein G is:



9. The compound according to Claim 1 or a salt thereof, wherein said compound is:

N-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (1);

(3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl dihydrogen phosphate (2);

(*S*)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl 2-aminopropanoate (3);

(*S*)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl 2-amino-3-methylbutanoate (4);

(*S*)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl 2-amino-4-methylpentanoate (5);

(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4*H*)-yl)methyl piperidine-3-carboxylate (6);

(S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl pyrrolidine-2-carboxylate (7);

(S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl pyrrolidine-3-carboxylate (8);

(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl piperidine-4-carboxylate (9);

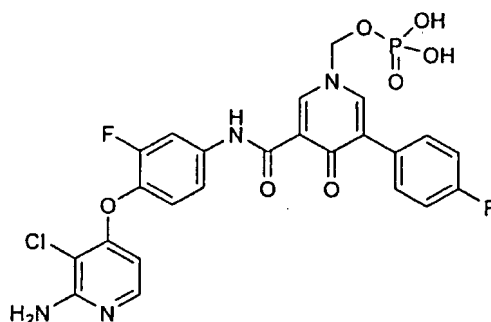
1-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)ethyl piperidine-4-carboxylate (10);

(2S)-1-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)ethyl 2-amino-3-methylbutanoate (11); or

(3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl 1-methylpiperidine-4-carboxylate (12).

10. A pharmaceutical composition comprising at least one compound according to any one of Claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

11. The pharmaceutical composition according to claim 10, wherein said at least one compound is:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A compound according to any one of Claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of cancer.

13. The compound according to Claim 12 for use in the treatment of cancer, wherein said cancer is bladder cancer, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, kidney cancer, liver cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreas/gall

bladder cancer, prostate cancer, thyroid cancer, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, melanoma, glioblastomas/astrocytomas, MFH/fibrosarcoma, or mesothelioma.



US008124768B2

Anexo 3 25

(12) **United States Patent**
Borzilleri et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,124,768 B2**
(45) **Date of Patent:** **Feb. 28, 2012**

(54) **4-PYRIDINONE COMPOUNDS AND THEIR USE FOR CANCER**

(75) **Inventors:** **Robert M. Borzilleri**, New Hope, NJ (US); **Zhen-Wei Cai**, Belle Mead, NJ (US)

(73) **Assignee:** **Bristol-Myers Squibb Company**, Princeton, NJ (US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **12/863,697**

(22) **PCT Filed:** **Jan. 22, 2009**

(86) **PCT No.:** **PCT/US2009/031649**

§ 371 (c)(1),
(2), (4) **Date:** **Oct. 12, 2010**

(87) **PCT Pub. No.:** **WO2009/094417**

PCT Pub. Date: **Jul. 30, 2009**

(65) **Prior Publication Data**

US 2011/0034416 A1 Feb. 10, 2011

Related U.S. Application Data

(60) **Provisional application No. 61/022,848**, filed on Jan. 23, 2008.

(51) **Int. Cl.**
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07F 9/58 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **546/24; 546/194; 546/256; 546/261**

(58) **Field of Classification Search** **None**
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

6,143,764 A 11/2000 Kubo et al.
6,355,660 B1 3/2002 Ricks et al.
6,429,213 B1 8/2002 Xue et al.
6,498,151 B2 * 12/2002 Li et al. 514/80
6,521,622 B1 2/2003 Ricks et al.
6,696,487 B2 2/2004 Gerusz et al.
6,706,740 B2 3/2004 Ricks et al.
6,858,626 B2 2/2005 Xue et al.
7,173,031 B2 2/2007 Borzilleri et al.
7,348,325 B2 3/2008 Cai et al.
7,439,246 B2 10/2008 Borzilleri et al.
7,459,562 B2 12/2008 Borzilleri et al.
7,732,613 B2 6/2010 Kim
2003/0082631 A1 5/2003 Gustavsson et al.
2005/0038035 A1 2/2005 Takasugi et al.
2005/0245530 A1 * 11/2005 Borzilleri et al. 514/252.02
2005/0288289 A1 12/2005 Crispino et al.

2005/0288290 A1 12/2005 Borzilleri et al.
2006/0009453 A1 1/2006 Geuns-Meyer et al.
2007/0117802 A1 5/2007 Borzilleri et al.
2007/0219215 A1 9/2007 Kato et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 430885 6/1991
WO WO97/17329 5/1997
WO WO01/21596 3/2001
WO WO2005/026124 3/2005
WO WO2006/116713 11/2006
WO WO2009/094427 7/2009

OTHER PUBLICATIONS

PCT International Search Report and Written Opinion (Jul. 27, 2010).

Henley, et al., Poster Presentation (Abstract #106) at 22nd EORTC-NCI-AACR Meeting, Berlin, Germany, Nov. 16-19, 2010.

Borzilleri et al., Poster Presentation (Abstract #96) at 22nd EORTC-NCI-AACR Meeting, Berlin, Germany, Nov. 16-19, 2010.

Meijer, et al., "Roscovitine and Other Purines as Kinase Inhibitors. From Starfish Oocytes to Clinical Trials," Accounts of Chemical Research, vol. 36, No. 6, (2003), pp. 417-425.

Ventura, et al., "Protein kinases and phosphatases as therapeutic targets in cancer," Clinical and Translational Oncology, vol. 8, No. 3 (2006), pp. 153-160.

Zhong-Yin Zhang, "Chemical and Mechanistic Approaches to the Study of Protein Tyrosine Phosphatases," Accounts of Chemical Research, vol. 36, No. 6, (2003), pp. 385-392.

* cited by examiner

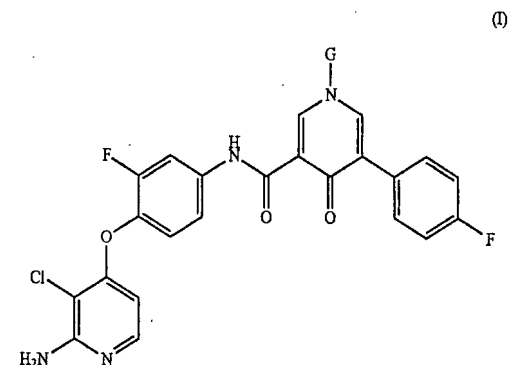
Primary Examiner — Janet Andres

Assistant Examiner — Timothy R Rozof

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Gary D. Greenblatt

(57) **ABSTRACT**

Disclosed are compounds of Formula (I):



and salts thereof. Also, disclosed are methods of using the compounds in the treatment of proliferative diseases, such as cancer, and to pharmaceutical compositions comprising at least one compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt.

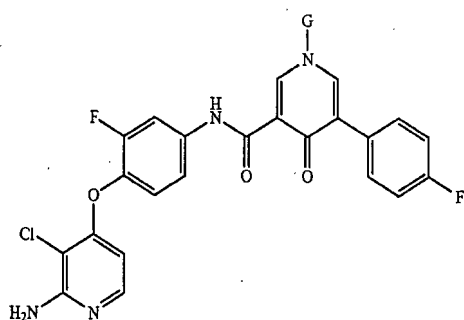
17 Claims, 3 Drawing Sheets

45

Example 1 was also tested in the U87 glioblastoma model, a Met driven tumor based on an HGF autocrine mechanism of Met activation. As demonstrated in FIG. 2, complete tumor stasis was observed at 25 mg/kg, similar to the activity observed against GTL-16 tumor xenografts.

What is claimed is:

1. A compound having the following Formula (I):



or a salt thereof, wherein:

G is H, $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, or $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})$

Z;

X is H or alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or $-\text{NR}^1\text{R}^2$;

Z is alkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or $-\text{NR}^3\text{R}^4$; and

R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are independently H and/or alkyl.

2. The compound of claim 1 or a salt thereof, wherein: G is H.

3. The compound of claim 1 or a salt thereof, wherein:

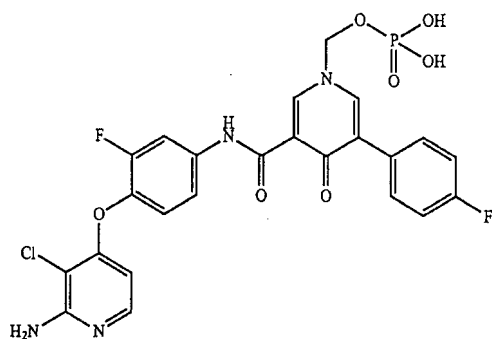
G is $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$; and

X is H or C_1 - C_2 alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or $-\text{NR}^1\text{R}^2$.

4. The compound according to claim 3 or a salt thereof, wherein:

X is H or methyl.

5. A compound having the formula:



or a salt thereof.

6. The compound according to claim 1 or a salt thereof, wherein:

G is $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$;

X is H, C_1 - C_2 alkyl optionally substituted with one or more of OH, halogen, cyano, and/or $-\text{NR}^1\text{R}^2$;

46

Z is C_1 - C_6 alkyl or 5- to 6-membered heterocyclo comprising one nitrogen heteroatom, optionally substituted with one or more of alkyl, OH, halogen, cyano, and/or $-\text{NR}^3\text{R}^4$; and

R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are independently H and/or C_1 - C_4 alkyl.

7. The compound according to claim 6 or a salt thereof, wherein X is H or methyl.

8. The compound according to claim 7 or a salt thereof, wherein G is:

10

(I)

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

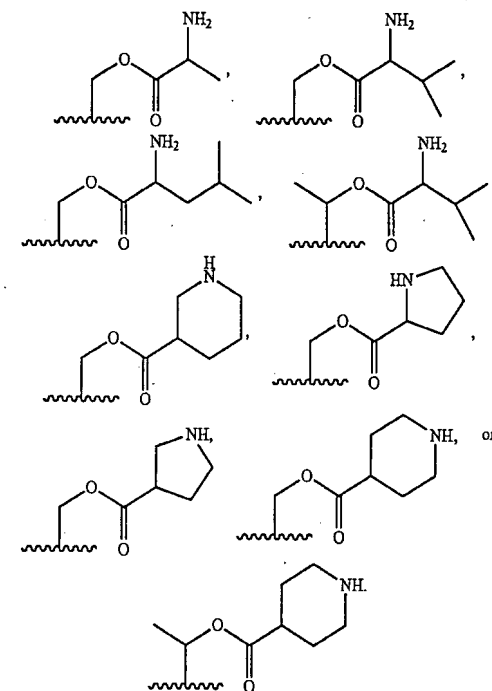
180

185

190

195

200



9. The compound according to claim 1 or a salt thereof, wherein said compound is:

N-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (1);

(3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl dihydrogen phosphate (2);

(S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl 2-aminopropanoate (3);

(S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl 2-amino-3-methylbutanoate (4);

(S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl 2-amino-4-methylpentanoate (5);

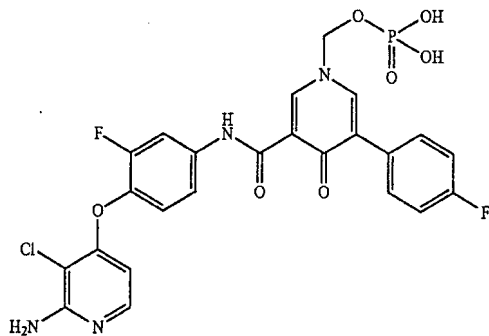
(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methyl piperidine-3-carboxylate (6);

(S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methylpyrrolidine-2-carboxylate (7);

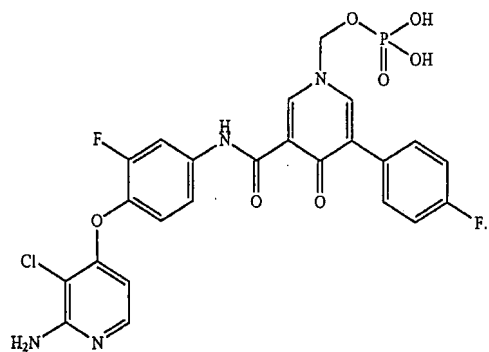
(S)-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl)methylpyrrolidine-3-carboxylate (8);

47

- (3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxypyridin-1 (4H-yl)methyl piperidine-4-carboxylate (9);
1-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxypyridin-1 (4H-yl)ethyl piperidine-4-carboxylate (10);
(2S)-1-(3-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxypyridin-1 (4H-yl)ethyl 2-amino-3-methylbutanoate (11); or
(3-(4-(2-Amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenylcarbamoyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxypyridin-1 (4H-yl)methyl 1-methylpiperidine-4-carboxylate (12).
10. A pharmaceutical composition comprising at least one compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
11. The pharmaceutical composition according to claim 10, wherein said at least one compound is:

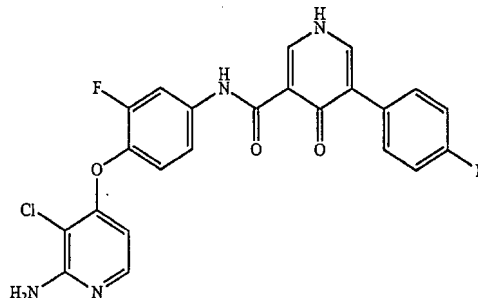


- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
12. The compound according to claim 2 or a salt thereof, wherein said compound is a HCl salt.
13. The compound according to claim 5, having the formula:

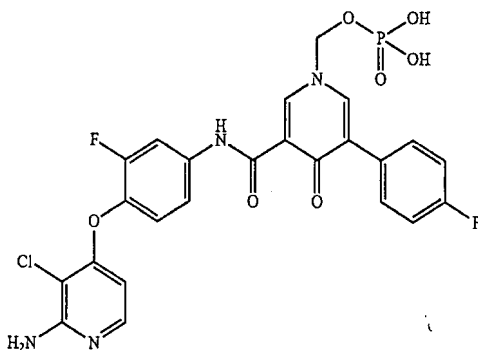


48

14. The compound according to claim 5 or salt thereof, wherein said salt is a pharmaceutically acceptable salt.
15. The compound according to claim 14 or a salt thereof, wherein said salt is a bis-ethanolamine salt.
16. The compound according to claim 14 or a salt thereof, wherein said salt is a bis-trisamine salt.
17. A compound or a salt thereof, wherein said compound is:



or



* * * * *

0012/017 28.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 118658
		Bogotá D.C., Noviembre 15 de 2012 - 17:33:30

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	118628	15/11/2012		4.369.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	30.000.00	30.000.00
				\$30.000.00
=====				

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-085288- -00004-0000

Fecha: 2012-11-29 16:08:25
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 28

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 15 de 2012 - 17:33:48