

246 

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03096426 00000003 Folios: 2
Fecha (RAD): 2005-11-11 10:13:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref: Expediente No.03.096.426

Solicitud de patente de invención titulada:

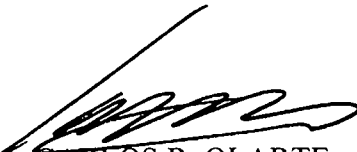
“PIRIMIDINAS FUSIONADAS COMO ANTAGONISTAS DEL FACTOR LIBERADOR
DE CORTICOTROPINA”.

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTICULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 553

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Adjunto recibo por el monto de \$186.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 31980 del año 2004.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$186.000 pesos

JAB/P2003/000130 050726

247

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03096426 00000003 Folios: 2
Fecha (AMD): 2005-11-11 10:13:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 536 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 79,768
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41777112	13/10/2005	4,463,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	186,000.00
		TOTAL :	\$ 186,000.00

SON: CIENTO OCHENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 03- 96426

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

– PCT, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 553,

DE FECHA 30 DE JUNIO DE 2005, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 27 DE SEPTIEMBRE DE 2005.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐

NO ☒



US005962479A

United States Patent [19]

Chen

[11] Patent Number: **5,962,479**
[45] Date of Patent: **Oct. 5, 1999**

[54] CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR ANTAGONISTS

[75] Inventor: **Yuhpyng Liang Chen**, Waterford, Conn.

[73] Assignee: **Pfizer Inc.**, New York, N.Y.

[21] Appl. No.: **08/765,110**

[22] PCT Filed: **Jun. 6, 1995**

[86] PCT No.: **PCT/IB95/00439**

§ 371 Date: **Dec. 6, 1996**

§ 102(e) Date: **Dec. 6, 1996**

[87] PCT Pub. No.: **WO95/33750**

PCT Pub. Date: **Dec. 14, 1995**

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of application No. 08/255,514, Jun. 8, 1994, abandoned.

[51] Int. Cl.⁵ **A61K 31/44; A61K 31/47; A61K 31/505; A61K 31/495; C07D 213/62**

[52] U.S. Cl. **514/348; 514/255; 514/256; 514/269; 514/272; 514/274; 514/275; 514/312; 514/314; 514/332; 514/333; 514/335; 514/336; 514/337; 514/338; 514/339; 514/340; 514/341; 514/342; 514/343; 514/344; 514/345; 514/349; 514/350; 514/351; 514/352; 514/354; 514/355; 514/356; 514/357; 546/153; 546/155; 546/156; 546/157; 546/159; 546/167; 546/255; 546/256; 546/261; 546/262; 546/263; 546/264; 546/265; 546/266; 546/267; 546/278.4; 546/296; 546/297; 546/307; 544/295; 544/296; 544/397; 544/300; 544/310; 544/316; 544/317; 544/319; 544/320; 544/326; 544/328; 544/329; 544/331; 544/333; 544/405**

[58] Field of Search **544/295, 296, 544/297, 300, 310, 316, 317, 319, 320, 326, 328, 329, 331, 333, 405; 514/255, 256, 269, 272, 274, 275, 312, 314, 332, 333, 335, 336, 337, 339, 338, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 348, 349, 350, 351, 352, 354, 355, 356, 357; 546/153, 155, 156, 157, 159, 167, 255, 256, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 278.4, 296, 297, 307**

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,605,642 8/1986 Rivier et al. 514/12
4,839,353 6/1989 Hosoi et al. 514/212
5,063,245 11/1991 Abren et al. 514/404
5,691,364 11/1997 Buckman et al. 514/341

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0475411 3/1992 European Pat. Off. .
0482804 4/1992 European Pat. Off. .
3145287 5/1983 Germany .
WO 95/10506 4/1995 WIPO .

OTHER PUBLICATIONS

Cossey et al., Pyridines and Pyridinium Salts from Cyanoacetamides, Australian Journal of Chemistry, vol. 29, No. 5, pp. 1039-1050, May 1976.

De Souza, Corticotropin-Releasing Factor Receptors: Physiology, Pharmacology, Biochemistry and Role in Central Nervous System and Immune Disorders, Psychoneuroendocrinology, vol. 20, No. 8, pp. 789-819, 1995.

Fackelmann, K.A., and Raloff, J., Psychological Stress Linked to Cancer, Science News (Sep. 25, 1993) vol. 144, p. 196.

Lyons, M.K., et al., Corticotropin releasing factor antagonist reduces ischemic hippocampal neuronal injury, Brain Research, vol. 545 Issue 1-2, pp. 339-342 (1991).

Stratakis, C.A., and Chrousos G.P., Hypothalamic Hormones GnRH, TRH, GHRH, SRIF, CRH, and Dopamine, Endocrinology: Basic and Clinical Principles, pp. 185-209, (Humana Press, Totowa, NJ, 1997).

(List continued on next page.)

Primary Examiner—Mukund J. Shah

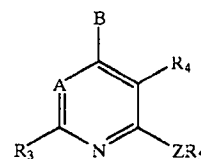
Assistant Examiner—Brenda Coleman

Attorney, Agent, or Firm—Peter C. Richardson; Paul H. Ginsburg; Kristina L. Konstas

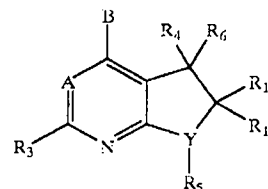
[57] ABSTRACT

Corticotropin-releasing factor (CRF) antagonists having formulae (I), (II) or (III) wherein the dashed lines, A, B, Y, Z, G, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₆ and R₁₇ are as defined in the description, and processes for preparing them. These compounds and their pharmaceutically acceptable salts are useful in the treatment of CNS and stress-related disorders.

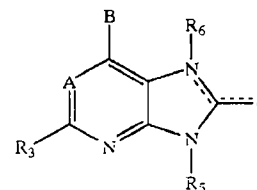
(I)



(II)



(III)



16 Claims, No Drawings

53

4—Chloro-2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-3,6-dimethyl-pyridine

White crystals, mp 148–151° C. ¹H NMR (CDCl₃) δ7.23 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ppm.

4-Chloro-2-(2,4,6-trimethyl-phenylsulfanyl)-3,6-dimethyl-pyridine

White crystals, mp 132–134° C. ¹H NMR (CDCl₃) δ7.13 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H) ppm.

Preparation P

2-Chloro-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 2,4-dichloro-6-methyl-nicotinic acid methyl ester (2.228 g, 10.13 mmol) and 1-ethyl-propyl amine (1.762 g, 20.26 mmol) in DMSO (4 ml) was heated at 110° C. for 5 hours, then at room temperature overnight. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give 1.796 g of crude material. The crude material was purified through silica gel column chromatography using chloroform to 5% methanol in chloroform as eluent to give 1.167 g (43%) of the title compound as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ5.714 (brs, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.3–1.6 (m, 4H), 0.88 (t, 6H) ppm.

Preparation Q

(2-Chloro-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine

A mixture of 2,4-dichloro-6-methyl-3-nitro-pyridine (250 mg, 1.21 mmol) and 1-ethyl-propyl amine (105 mg, 1.21 mmol) in DMSO (4 ml) was stirred at room temperature for 15 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give 280 mg of yellow oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using 65% chloroform in hexane as eluent to give 110 mg (35%) of the title compound as a yellow crystal, mp 82–84° C. ¹H NMR (CDCl₃) δ6.57 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.4–1.8 (m, 4H), 0.94 (t, 6H) ppm.

Preparation R

(6-Chloro-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine

A mixture of 2-methyl-5-nitro-4,6-dichloro-pyrimidine (208 mg, 1.00 mmol) and 1-ethyl-propyl-amine (87 mg, 1.03 mmol) in 2 ml of dry THF was stirred at –78° C. for 4 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give a green oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using chloroform to 1:1 hexane/chloroform as eluent to give the title compound (93 mg, 35%). ¹H NMR (CDCl₃) δ7.50 (brs, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.4–1.8 (m, 4H), 0.92 (t, 6H) ppm.

Preparation S

(6-Chloro-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethyl-pyridin-3-yl)-amine

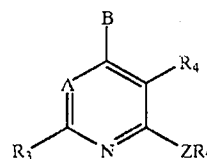
A solution of 2-methyl-5-nitro-4,6-dichloro-pyrimidine (208 mg, 1.00 mmol) in 2.5 ml of acetonitrile was treated

54

with 2,4,6-trimethyl-3-amino-pyridine (273 mg, 2 mmol) stirred at room temperature 2 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give red residue. The residue was purified through silica gel column chromatography using chloroform to 6% methanol in chloroform as eluent to give the title compound (110 mg, 36%) as an orange oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ8.78 (brs, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) ppm.

I claim:

1. A compound of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

A is —CR₇;

B is —NHCHR₁R₂, or —OCHR₁R₂;

Z is O;

R₁ is C₁–C₄ alkyl which may optionally contain one double or triple bond and which may optionally be substituted with one or two substituents selected independently from hydroxy and C₁–C₄ alkoxy;

R₂ is C₁–C₁₂ alkyl which may optionally contain one double or triple bond and which may optionally be substituted with from one to three C₁–C₆ alkoxy;

R₃ is methyl;

R₄ is hydrogen, methoxy, amino, nitro, —NH(C₁–C₄ alkyl), —N(CH₃)₂, —COOCH₃, or C₁–C₄ alkyl optionally substituted by hydroxy, C₁–C₃ alkoxy, or chloro;

R₅ is phenyl or pyridyl, wherein each R₅ is substituted with two or three substituents, independently selected from fluoro, chloro, C₁–C₆ alkyl optionally containing one carbon–carbon double or triple bond, and C₁–C₄ alkoxy, and wherein one of said substituents can be further selected from hydroxy, iodo, bromo, formyl, and trifluoromethyl, and wherein said C₁–C₆ alkyl R₅ group may optionally be substituted with one fluoro, hydroxy, or C₁–C₂ alkoxy; and

R₇ is hydrogen or methyl.

2. A compound according to claim 1 wherein B is —NHCHR₁R₂ or —OCHR₁R₂; R₁ is C₁–C₆ alkyl, which may optionally be substituted with one hydroxy or C₁–C₂ alkoxy group and may optionally contain one double or triple bond; and R₂ is C₁–C₆ alkyl which may optionally contain one carbon–carbon double or triple bond, wherein said C₁–C₆ alkyl may optionally be substituted with C₁–C₂ alkoxy.

3. A compound according to claim 1 wherein R₂ is C₁–C₄ alkyl which may optionally be substituted by C₁–C₂ alkoxy.

4. A compound according to claim 1 wherein R₄ is methyl, methoxy, —COOCH₃, amino or nitro.

5. A compound according to claim 1 wherein R₅ is phenyl substituted with two or three substituents.

6. A compound according to claim 1 wherein R₅ is pyridyl substituted with two or three substituents.

7. A compound according to claim 1, wherein R₁ and R₂ are independently selected from methyl, and ethyl.

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
/ **CARLOS R. OLARTE**

ASUNTO	Radicación	03-96426
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	1849
	Folios	7

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/GB02/02029
Fecha de Presentación Internal. 30-04-2002

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

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 49 a 200 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios 201 a 211 (como se radicó inicialmente)

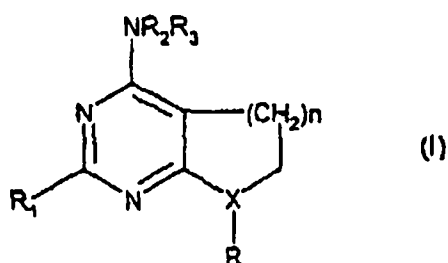
Prioridad: Folio: 3
Fecha: 30-04-2001; país y número: GB0110569.1.
Fecha: 30-04-2001; país y número: GB0110567.5.
Fecha: 30-04-2001; país y número: GB0110570.9.
Fecha: 17-07-2001; país y número: GB0117399.6.
Fecha: 17-07-2001; país y número: GB0117420.0.
Fecha: 17-07-2001; país y número: GB0117401.0.
Fecha: 11-02-2002; país y número: GB0203201.9.
Fecha: 22-03-2002; país y número: GB0206834.4.

2. Objeto de la Invención

Título de la invención: "PIRIMIDINAS FUSIONADAS COMO ANTAGONISTAS DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA"

Problema Técnico Planteado: La necesidad de antagonistas de moléculas pequeñas del receptor de CRF.

Solución: Derivados de:



IPC: A61K31/517; A61K31/519.

3. De la solicitud de Patente

a. Descripción (artículo 28 D. 486)

La solicitud carece de información que permita establecer que los compuestos reclamados realmente poseen actividad como inhibidores del receptor CRF, el solicitante presenta en los folios 197 a 199 la metodología mediante la cual es posible determinar la actividad de unión al CRF, pero no se divulga la manera como estos compuestos son una solución al problema técnico planteado ni se exponen las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior.

La descripción no cumple con el requisito de divulgación completa lo que haría difícil su comprensión y ejecución de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486 o art. 22 del Tratado PCT.)

b. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 reclama un amplio número de compuestos cuya utilidad para solucionar el problema técnico no se encuentra soportada por la descripción ya que esta carece de información que evidencie la actividad terapéutica y las ventajas de los mismos frente a la tecnología conocida.

La reivindicación 1 reclama los profármacos y solvatos de los derivados de la fórmula (I). No existe soporte en la descripción con relación a estos compuestos y de cómo son una solución al problema técnico planteado.

Las expresiones "R es heteroarilo" y "R² y R³ junto con N forman un heterociclo" de la reivindicación 1, no delimitan el tamaño de los anillos y el número de compuestos posibles lo que le resta concisión a la solicitud

Las expresiones “R es heteroarilo” y “R² y R³ junto con N forman un heterociclo” de la reivindicación 1, no delimitan el tamaño de los anillos y el número de compuestos posibles lo que le resta concisión a la solicitud

La reivindicación 1 establece que R₂ es nitrógeno, mientras que la solicitud internacional establece que este sustituyente es hidrógeno. El solicitante debe efectuar la corrección correspondiente.

La estructura de la reivindicación 3 esta incompleta.

Los subíndices de la estructura (Ib-2) son ilegibles (reivindicación 11).

La reivindicación 16 enseña un proceso de ciclación de la fórmula (IV) para obtener el compuesto (II_a), lo que no tiene ninguna relación con el procedimiento de la reivindicación 15 que describe la adición de una amina en la posición del grupo saliente L, por lo tanto no se encuentra relación entre los procedimientos que enseñan estas reivindicaciones y la razón por la cual el solicitante genera dependencia. El solicitante podría aclarar en la misma reivindicación 15 que este proceso permite obtener los compuestos de la formula (II_a) y reclamar el procedimiento de ciclación en una reivindicación independiente.

Las reivindicaciones 21 a 23 caracterizan un compuesto por su uso. Esta caracterización no es admitida.

Concluir indicando que no cumplen con el requisito de definición, claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.y/o art.22 Tratado PCT.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 18 a 20 reclaman el uso de los compuestos derivados de la fórmula (I), en consecuencia no son patentables.

5. Determinación del Estado de la Técnica

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

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 30-04-2001

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

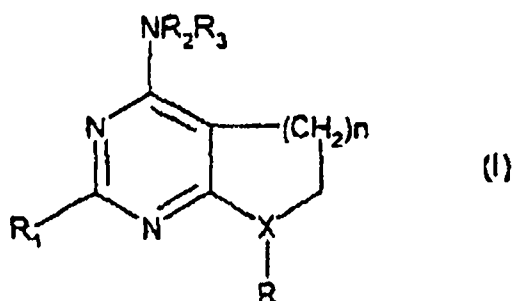
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US5962479	CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR ANTAGONISTS	5-10-1999

6. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

1) Respecto a la solicitud en estudio:

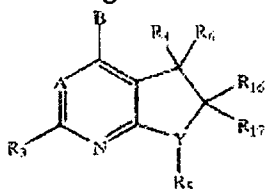
La reivindicación 1 dice: Un compuesto de fórmula (I):



La reivindicación 15 dice: Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que consiste en la reacción de un compuesto de fórmula (II) con el compuesto amino R_2R_3NH

2) Respecto al estado de la Técnica:

D1 divulga derivados de la fórmula:

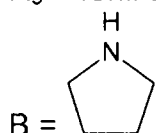


Si se realizan las siguientes sustituciones en la fórmula de D1(columna 2):

Y y A = N

$R_4, R_6, R_{16},$ y $R_{17} = H$

$R_5 =$ fenil sustituido con fluor.



$R_3 =$ metil.

Se evidencia que los compuestos reclamados por la presente solicitud ya se habían divulgado por D1. En consecuencia las reivindicaciones 1-14 y 21 a 23 no son nuevas.

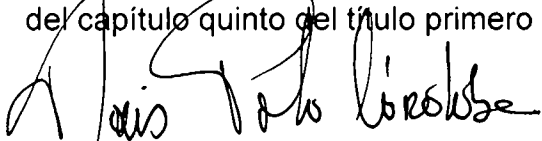
La composición de la reivindicación 24 no es nueva puesto que los compuestos que la caracterizan no son nuevos.

afectados así:

N°	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5962479	1-14 y 17 a 24	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 N° 10 de 2001.



DORIS ELENA POLO CÓRDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
13 FEB. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.19	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
----------------------------------	--

PRIORIDADES SOLICITUD PCT No. PCT/GB02/02029

~~3~~
256

PAIS DE ORIGEN	FECHA	NUMERO DE SOLICITUD
GB	Abril 30, 2001	0110569.1
GB	Abril 30, 2001	0110567.5
GB	Abril 30, 2001	0110570.9
GB	Julio 17, 2001	0117399.6
GB	Julio 17, 2001	0117420.0
GB	Julio 17, 2001	0117401.0
GB	Febrero 11, 2002	0203201.9
GB	Marzo 22, 2002	0206834.4