

657
J

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 03-112613-00008-0000
Fecha: 2007-12-11 16:29:20 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 30

Ref: Expediente No. 03-112.613

Solicitud de Patente de Invención titulada: "PIRIMIDINAS INHIBIDORAS DE CDK, SU PREPARACION Y USO COMO MEDICAMENTO"

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

RESPUESTA AL OFICIO No. 9346, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 281,
DE FECHA 03 DE AGOSTO DE 2007.
(EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. a- En primer lugar y con el ánimo de superar las objeciones interpuestas por el Examinador en su estudio de fondo, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, en el que se realizaron los siguientes cambios:

- Se **REFORMULARON** las Reivindicaciones 4 y 5 originales, de tal forma que ahora no reclaman usos, si no por el contrario, compuestos de Fórmula Ia que corresponden a intermediarios en la producción de los compuestos de fórmula I. Al respecto, cabe destacar que estos compuestos de Fórmula Ia están íntimamente relacionados con los compuestos de fórmula I, pues son los que evidentemente proporcionan el núcleo de pirimidina.
- Se **ELIMINARON** las antiguas Reivindicaciones 7, 8 y 11 a 16.

689853
5

- La antiguas Reivindicaciones 9 y 10 se RENUMERARON como nuevas Reivindicaciones 7 y 8.

Valga anotar que la materia que protege el Capítulo Reivindicatorio Modificado de ninguna manera constituye una ampliación a la divulgación original de la presente solicitud, por el contrario, lo ahora reivindicado corresponde a una franca limitación del alcance inicialmente pretendido. Adicionalmente, adjunto el recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

- 2. a- El Examinador argumenta que la Descripción de la solicitud no contiene ejemplos ilustrativos de medicamentos que contengan compuestos de Fórmula I.

b- Cabe destacar que si bien la presente solicitud pertenece al campo de la farmacia, la esencia del invento está constituida por los compuestos de Fórmula I y no exclusivamente por composiciones farmacéuticas (medicamentos) que los contengan. Sin embargo, es de práctica usual en el ámbito de las patentes incluir en las reivindicaciones de manera genérica, composiciones que contienen los compuestos reivindicados, aún cuando no se incluyan ejemplos específicos que ilustren dichas composiciones. De hecho, cualquier persona medianamente versada en la materia está en capacidad de formular los compuestos del invento empleando técnicas usuales a fin de obtener formas farmacéuticas convencionales. Por consiguiente, y considerando que la esencia del invento está constituida por los compuestos de fórmula I, no es necesario incluir en la memoria descriptiva ejemplos específicos que ilustren las composiciones farmacéuticas (medicamentos) que contienen estos compuestos.

- 3. a- El Examinador argumenta que los compuestos de la invención no presentan datos significativamente diferentes al compuesto Purvalol A.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que los resultados experimentales demuestran inequívocamente que compuestos representativos del invento (compuestos 48, 9 y 11) son más potentes que los compuestos conocidos del arte previo (Olomoucine, Roscovitine, Kenpaullone, Alterpaullone, Purvalanol A y el compuesto 11 del documento WO 01/14375). Particularmente en el caso del Purvalanol A, los valores de IC₅₀ para CDK2/CycE y MCF-7 son de 10 y 2, respectivamente, mientras que los compuestos representativos del presente invento, es decir los compuestos no. 48, 9 y 11, exhiben valores de IC₅₀ de 4, 0.2; 7, 0.9; y 6, 0.2, respectivamente, que demuestran claramente la actividad superior de los mismos.

659
C

4. a- El Examinador señala que la presente solicitud no contiene datos comparativos de los compuestos de la invención con líneas celulares H460, HCT116 y DU145, que demuestren ventajas en los resultados de actividad biológica.

b- Al respecto, considero importante destacar que el problema que pretende resolver el presente invento es el de ofrecer compuestos que tengan mejores propiedades inhibitorias de CDK en comparación con los inhibidores conocidos, como por ejemplo, Olomoucín y Roscovitín. Los resultados obtenidos del ensayo de quinasas CDK2/CycE y del ensayo de proliferación muestran (tal como se indicó anteriormente) que los compuestos representativos de la presente invención son claramente más potentes (valores menores de IC₅₀) que los compuestos conocidos del estado del arte. De hecho, los resultados generales del ensayo de quinasas CDK2/CycE y del ensayo de proliferación ilustran la actividad biológica de los compuestos representativos del invento e indican claramente que el efecto técnico reivindicado (las propiedades inhibitorias sobre el receptor de CDK) se aplica a diferentes formas de realización del invento (es decir, a compuestos estructuralmente diferentes).

Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que la ley de patentes no indica el número ni el tipo de resultados experimentales que debe incluir una solicitud de patente a fin de ilustrar el efecto técnico del invento. El solicitante considera que los resultados del ensayo de quinasas CDK2/CycE y del ensayo de proliferación incluidos en la solicitud, ilustran adecuadamente el efecto técnico obtenido con el invento y el concepto inventivo asociado a dicho efecto, es decir, la obtención de agentes anticancerígenos prometedores.

5. a- El Examinador argumenta que la definición de los compuestos de Fórmula I en las reivindicaciones es muy amplia, abarcando gran número de compuestos que pueden comprender más de un único concepto inventivo, al proporcionar compuestos no relacionados estructuralmente entre sí. Es más, el Examinador anota que los resultados de ensayos enzimáticos en la solicitud presentan un amplio intervalo de actividad biológica, de donde se concluye que las variaciones estructurales de los compuestos de la invención no poseen una actividad biológica comparativamente significativa con los compuestos en el estado de la técnica, llevando a que la materia sea muy amplia y carezca de unidad de invención.

b- i) En primer lugar, deseo subrayar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se guarde unidad de invención. No se entiende cómo el Examinador puede exigir que se limite la invención reivindicada, cuando primero, la totalidad de ésta se encuentra perfectamente sustentada en la Descripción de la solicitud, y segundo,

655
660

X

la terminología utilizada resulta perfectamente comprensible para cualquier persona medianamente versada en la materia. Es claro que una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente, por ejemplo, las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

ii) El Examinador parece desatender las indicaciones señaladas por el Manual Andino de Patentes, que establece claramente que el lenguaje utilizado en una solicitud de patente debe ser el lenguaje común del campo técnico relacionado y su significado y alcance en las reivindicaciones, debe ser el que normalmente se entienda en el área técnica de la solicitud, siendo claro para la persona versada en la materia con su sola lectura^{1,2} A este respecto, la presente solicitud incluye todas las definiciones necesarias para que una persona medianamente versada en la materia comprenda la invención y el alcance de los compuestos reivindicados (ver por ejemplo páginas 7 a 11). Adicionalmente, la descripción de la solicitud incluye una amplia diversidad de ejemplos (532 ejemplos), en los que se ilustra gran variedad de sustituyentes y modalidades de los compuestos de interés. Debe recordarse que la Descripción de una solicitud de patente debe servir para interpretar las reivindicaciones.^{3,4} En conclusión, una persona versada en la materia puede entender perfectamente el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué moléculas están cobijadas por las reivindicaciones y cuáles no.

Así las cosas, no se entiende cómo el Examinador puede afirmar que la descripción de la invención resultaría insuficiente para sustentar el concepto inventivo reivindicada, si resulta evidente para cualquier persona medianamente versada en la materia que los compuestos de la invención comparten un único concepto inventivo dado por la estructura común y la actividad biológica determinada.

En el caso que el Examinador mantenga su posición respecto a que la presente solicitud contendría diferentes grupos de invenciones no relacionadas entre sí, solicito respetuosamente que en su próximo análisis técnico se enumeren concretamente las diversas invenciones contenidas en la presente solicitud, explicando las razones por las cuales el concepto inventivo allí involucrado no corresponde al de la presente invención.

iii) El hecho que una solicitud de patente comprenda un amplio número de modalidades, no hace automáticamente que ésta falte a la claridad, pues claridad, en el ámbito de

¹ Manual Andino de Patentes, Sección 3.2.

² Manual Andino de Patentes, Sección 4.6.1.

³ Artículo 51, Decisión 486.

⁴ Manual Andino de Patentes, Sección 4.6.2.

patentes, se refiere a que la invención se describa utilizando el lenguaje común en el campo técnico relacionado y que una persona medianamente versada en la materia entienda cuál es el alcance real de la protección reclamada; es decir, **que sepa qué está protegido, y qué no lo está.**

Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que las Cámaras de Apelaciones de la EPO⁵ ha determinado que en relación con reivindicaciones que contienen fórmulas Markush, éstas son claras si es posible establecer con absoluta certeza, y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no. Adicionalmente continúa la cámara de apelaciones de la EPO diciendo que el requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad de éstas o la dificultad para entenderlas, dado que **la complejidad no es equivalente a falta de claridad** en una reivindicación. Este tipo de objeciones contra la claridad resultan abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier invención que comprenda materia para la que no es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.⁶ En el presente caso, cualquier persona medianamente versada en la materia comprenderá claramente el alcance de las reivindicaciones y, por consiguiente, no existe ambigüedad alguna respecto de los límites de la invención.

A pesar de la Fórmula Markush reivindicada abarque sustituyentes que le permiten al solicitante obtener compuestos estructuralmente diferentes, **todos estos compuestos comparten el mismo núcleo de N-fenilpirimidin-2-amina que les otorga actividad biológica similar,** y por ende, una vez más, el concepto inventivo común está dado por el núcleo estructural y actividad comunes. El mero hecho de que la búsqueda de antecedentes y el examen de patentabilidad requieran de un análisis extenso, no es una condición que pueda descalificar al invento por falta de claridad. La Oficina de Patentes no debe basarse en apreciaciones subjetivas para privar al inventor de la protección merecida de la totalidad del concepto inventivo desarrollado.

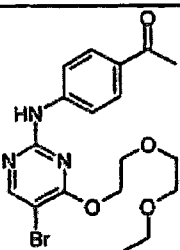
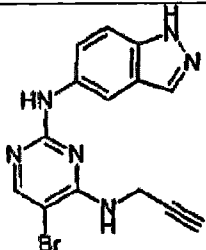
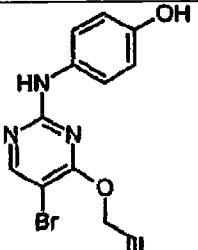
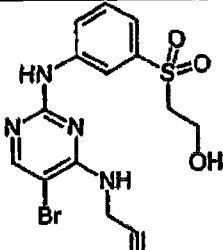
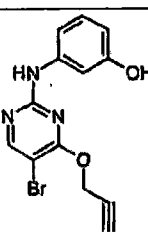
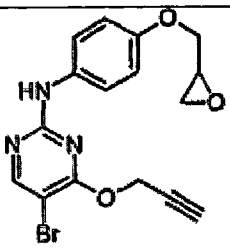
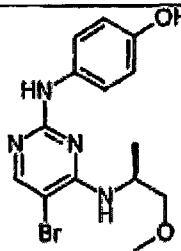
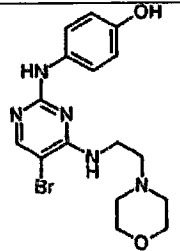
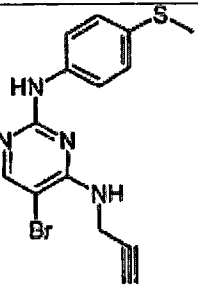
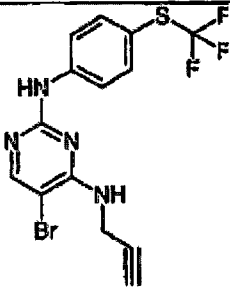
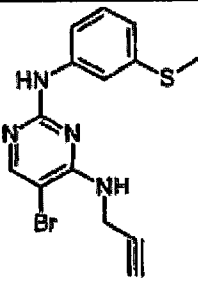
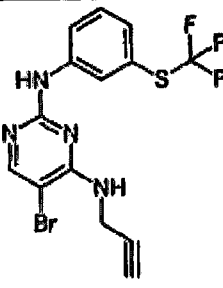
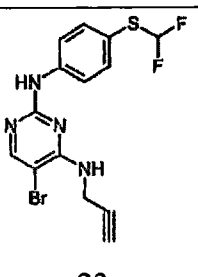
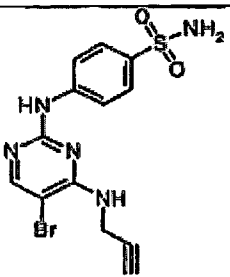
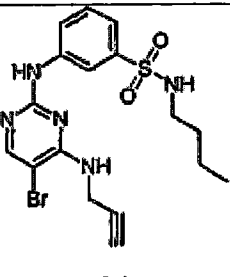
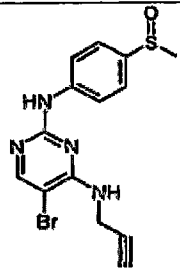
iv) Las objeciones formuladas por el Examinador resultan evidentemente inapropiadas e insostenibles, pues excluirían de protección mediante patentes a cualquier invento cuyo objeto no pueda ser descrito mediante una redacción simple. Por consiguiente, en el presente caso, **el examinador tiene la responsabilidad de demostrar técnicamente que las fórmulas Markush abarcan productos que no comparten la contribución técnica de la invención** (que no exhiben el efecto correspondiente a la inhibición de las CDK).

⁵ Me permito citar decisiones de las Cámaras de Apelaciones de la EPO, pues las mismas han servido reiteradamente como fuente interpretativa por el Tribunal Andino de Justicia en sus sentencias.

⁶ Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1.

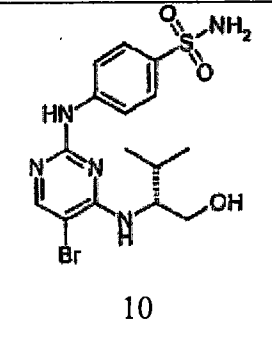
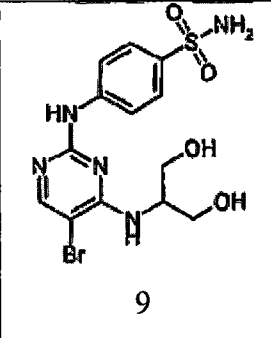
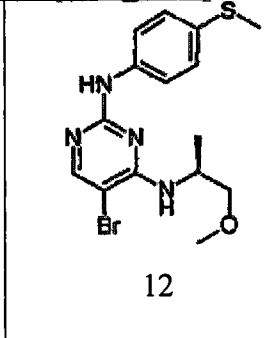
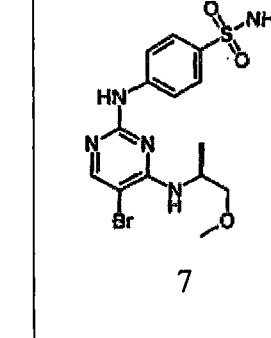
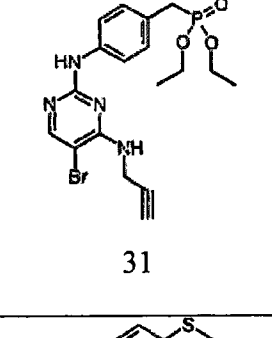
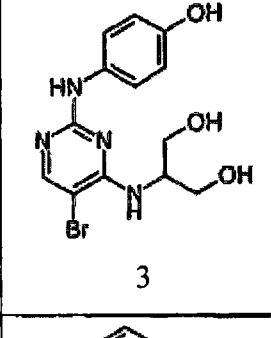
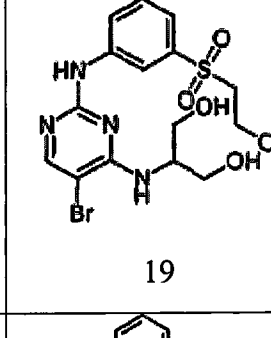
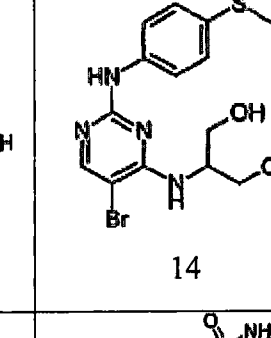
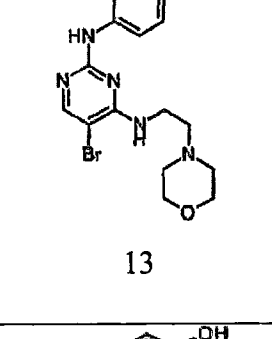
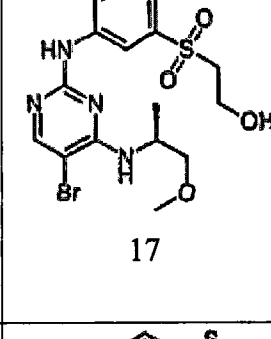
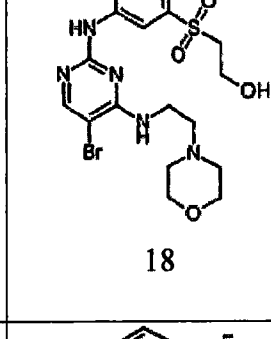
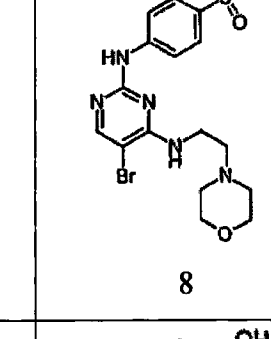
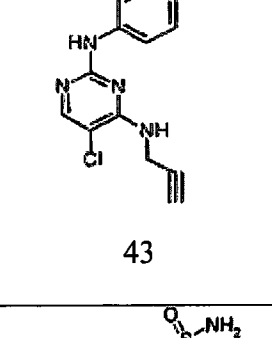
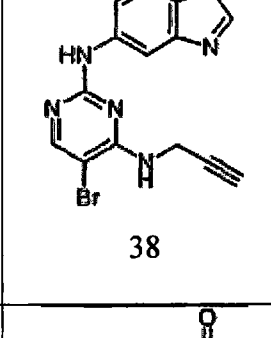
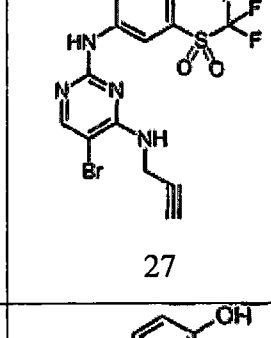
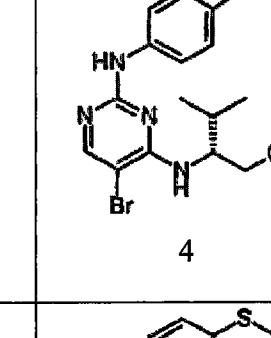
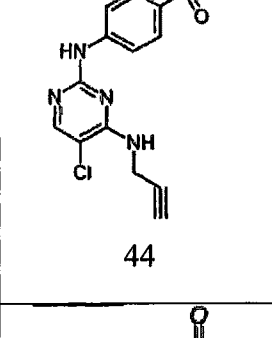
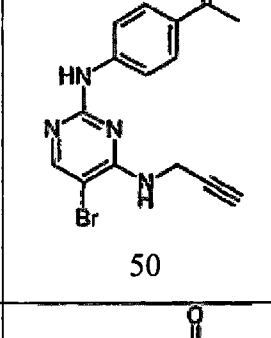
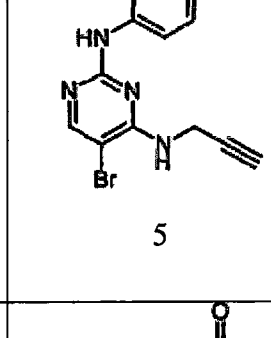
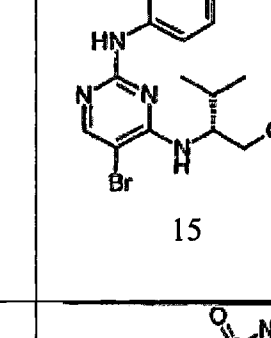
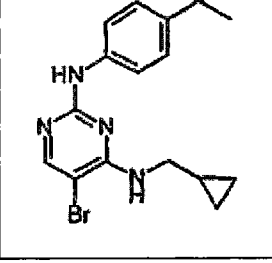
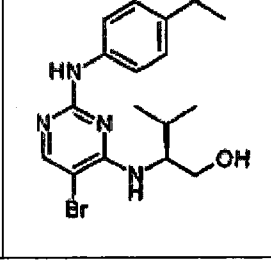
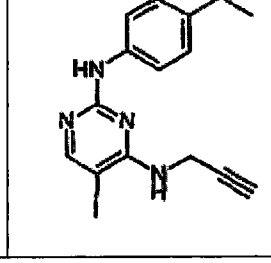
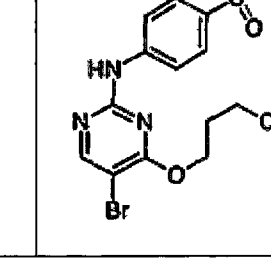
662

Es importante resaltar que la amplitud de las reivindicaciones se encuentra completamente sustentada por los ejemplos incluidos en Descripción y, en particular, por los resultados biológicos, que demuestran que la totalidad del objeto reivindicado comparte un único concepto inventivo, ya que los compuestos ejemplificados ilustran moléculas estructuralmente diferentes que comparten un mismo núcleo común y una actividad biológica similar, tal como se puede observar a partir de la siguiente tabla de ejemplos:

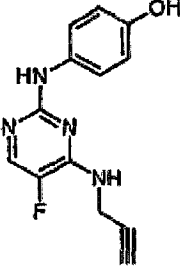
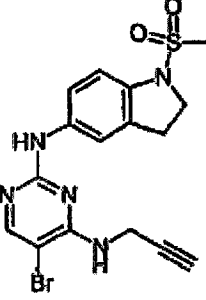
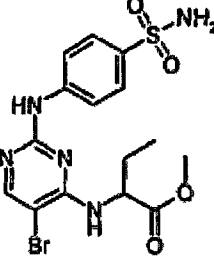
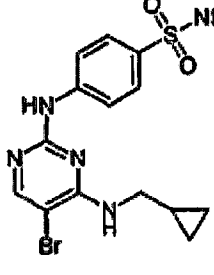
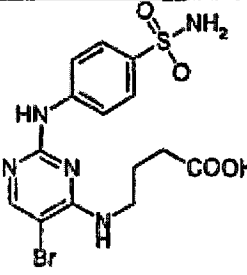
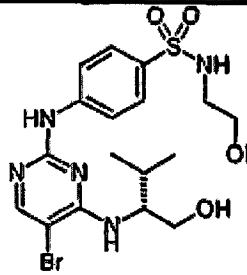
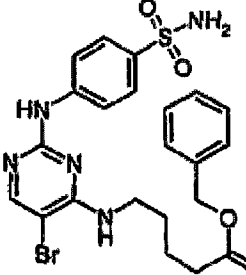
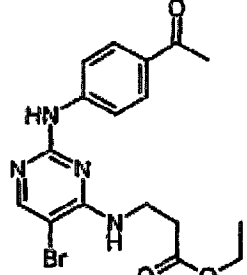
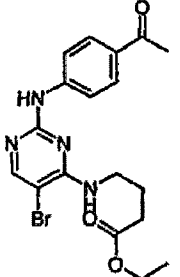
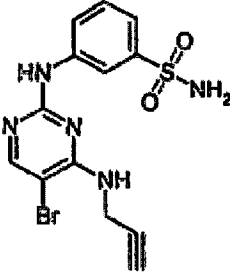
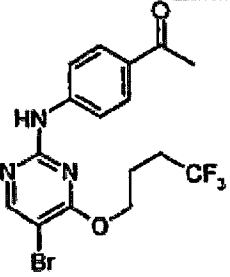
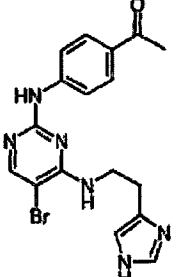
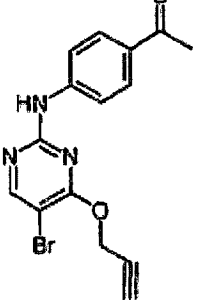
 86	 37	 6	 21
 20	 40	 1	 2
 16	 24	 26	 35
 23	 11	 34	 25

663

7

 10	 9	 12	 7
 31	 3	 19	 14
 13	 17	 18	 8
 43	 38	 27	 4
 44	 50	 5	 15
 	 	 	

664
664
664

52  42	53  39	54  45	47  46
 49	 48	 96	 98
 85	 36	 84	 87
 22			

6. a- El Examinador anota que la Reivindicación 11 ya se encuentra enunciada en las reivindicaciones 9 a 10 y que la figura final en el Capítulo Reivindicatorio no se encuentra identificada en la solicitud.

b- i) Considero superada la anterior objeción en tanto que la antigua Reivindicación 11 fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

660
668
A

ii) Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que la Descripción (página 25, línea 7, a la página 26, línea 11), contiene la explicación extensa y completa de la Figura 1 de la presente solicitud.

7. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 4, 5, 7, 8 y 12-16 no son patentables debido a que éstas reclaman usos.

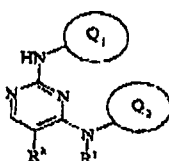
b- Considero superada la anterior objeción en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado no contiene reivindicaciones dirigidas a usos.

8. a- El Examinador argumenta que los Documentos WO00/39101 (D1) y WO00/53595 (D2) afectarían la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador establece que el Documento D1 proporciona derivados de pirimidina, con actividad anticancerígena, que contienen: i) un anillo de pirimidina; ii) una sustitución en el anillo de pirimidina con una amina secundaria aril sustituida (Q1); iii) una sustitución en el anillo de pirimidina con un heteroátomo sustituido el cual puede ser N y Q2 es un cicloalquilo; y iv) una sustitución en el anillo de pirimidina con un radical R* en cual puede ser halógeno. Así, el Examinador concluye que algunos los compuestos de la presente invención se encontraban previamente divulgados en D1, por lo que carecerían de novedad.

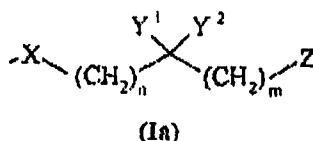
De otra parte, el Examinador argumenta que la anterioridad D2 revela compuestos en donde Q2 es un heterociclo con N, mientras que en la presente invención la sustitución X-R² puede corresponder a -N(C₁-C₃ alquilo). Si bien esta sustitución es diferente, el Examinador requiere que se establezca la contribución que dicha diferencia significa frente al estado de la técnica, por ejemplo en términos de efectos inesperados derivados de ésta.

b- i) El documento D1 describe derivados de pirimidina que actúan como agentes anticancerígenos y que comprenden: i) un núcleo de pirimidina; ii) un sustituyente de aril-amina secundaria (Q1) en el núcleo de pirimidina; iii) un radical cicloalquilo unido a la pirimidina a través de un átomo de nitrógeno (Q2); y iv) un sustituyente R que puede ser halógeno:



661
666
X

Si bien los compuestos de D1 contienen un sustituyente Q^1 que puede ser arilo y un sustituyente Q^2 que puede representar un radical monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, lo cual correspondería a compuestos similares a los del presente invento, estos compuestos de D1 deben estar sustituidos en Q^1 y/o Q^2 con al menos un sustituyente de fórmula Ia:



Los compuestos del presente invento también están sustituidos en R^2 (equivalente a Q^2 en D1) y en el radical fenilamino (correspondiente a Q^2 en D1), pero ninguno de dichos sustituyentes corresponde a un sustituyente de fórmula Ia. Por consiguiente, el documento D1 no afecta la novedad del objeto de la presente solicitud de patente.

Lo anterior igualmente es aplicable al documento D2, cuyos compuestos deben presentar un sustituyente de fórmula Ia.

ii) Con base en lo divulgado en los documentos D1 y D2, el técnico en la materia que busca obtener agentes anticancerígenos estaría siempre limitado a incluir un radical de fórmula Ia en los compuestos a desarrollar.

Por consiguiente, el estado de la técnica que cita el examinador no divulga ni sugiere la posibilidad de que los compuestos que no contienen el radical de fórmula Ia puedan ser activos como agentes anticancerígenos. Es decir, ninguno de los antecedentes citados por el Examinador sugiere la posibilidad de eliminar el sustituyente de fórmula Ia.

Asimismo, cabe señalar que el técnico en la materia sabe pequeños cambios estructurales en una molécula dada, pueden conducir a grandes cambios en la actividad, de manera tal que la actividad biológica final de una molécula dada se vuelva impredecible. A partir del arte previo no es posible deducir que los compuestos de la presente invención exhibirían valores IC_{50} como los ilustrados en la presente solicitud de patente.

En conclusión, las anterioridades citadas por el Examinador no brindan enseñanzas que conduzcan inequívocamente a la obtención de los compuestos de la presente invención, por lo que ésta resulta completamente inventiva sobre D1 y D2.

662
661
X

9. Para terminar, si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la Superintendencia a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁷

Así las cosas, deseo poner bajo su conocimiento el hecho de que hasta el momento, la Oficina Estadounidense de Patentes concedió la patente No. US 7,235,561, relacionada con la presente solicitud colombiana. De nuevo, aunque dicha patentes no es vinculante para la oficina nacional, si corresponde a un fuerte indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad

10. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda con la concesión de la presente solicitud de patente.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK
CC. No. 79.376.996 Btá
T.P. 135.799

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

⁷ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

663
668
12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 98,635
FECHA : DICIEMBRE 4 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68286500	03/12/2007	6,123,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

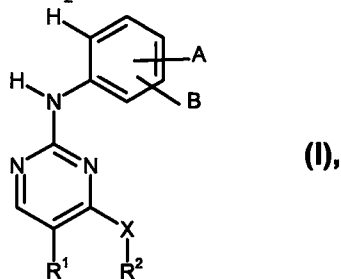
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

669

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(examen de fondo)

1. Compuestos de la fórmula general I



donde

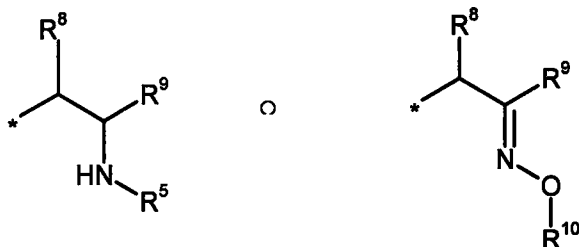
R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , nitro o es el grupo $-COR^5$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_nR^5$, $-S-CF_3$ o $-SO_2CF_3$,

R^2 es alquilo- C_1-C_{10} , alquenilo- C_2-C_{10} , alquinilo- C_2-C_{10} o cicloalquilo- C_3-C_{10} o es alquilo- C_1-C_{10} , alquenilo- C_2-C_{10} , alquinilo- C_2-C_{10} o cicloalquilo- C_3-C_{10} mono o polisustituido de manera igual o diferente por hidroxilo, halógeno, C_1-C_6 -alcoxi, alquiltio- C_1-C_6 , amino, ciano, alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo-NH- $(CH_2)_n-C_3-C_{10}$, cicloalquilo- C_3-C_{10} , hidroxialquilo- C_1-C_6 , alquenilo- C_2-C_6 , alquinilo- C_2-C_6 , C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , $-NHC_1-C_6$ -alquilo, $-N(C_1-C_6$ -alquilo) $_2$, $-SO(C_1-C_6$ -alquilo), $-SO_2(C_1-C_6$ -alquilo), alcanoílo- C_1-C_6 , $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, alquilo C_1-C_6OAc , carboxi, arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, fenil- $(CH_2)_n-R^5$, $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ o por el grupo $-R^6$ o $-NR^3R^4$ y el propio fenilo, cicloalquilo- C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_n$ -arilo y $-(CH_2)_n$ -heteroarilo puede estar opcionalmente mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, hidroxilo, alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 , heteroarilo, benzoxi o por el

670

grupo $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$, y el anillo del cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ y el alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ puede estar interrumpido opcionalmente por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o de azufre y/o por uno o varios grupos $=\text{C}=\text{O}$ y/o opcionalmente el anillo puede contener una o varias uniones dobles, o

R^2 es el grupo

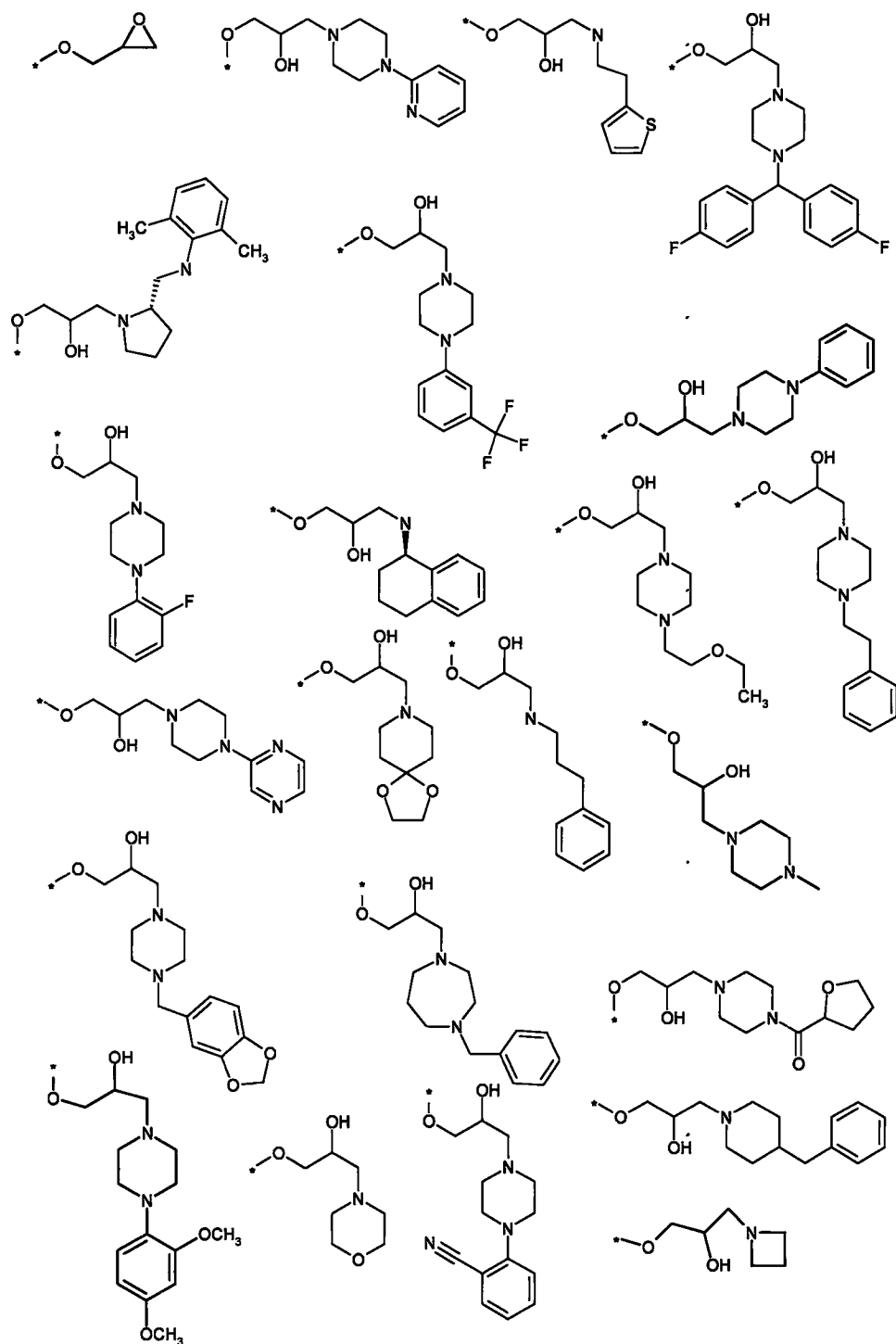


X es oxígeno o es el grupo $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alquilo})$ o es $-\text{OC}_3\text{-C}_{10}$ -cicloalquilo, el que puede estar mono o polisustituido, de manera igual o diferente por un heteroaromáticos

o

X y R^2 forman juntos un anillo cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, que opcionalmente puede contener uno o varios heteroátomos y opcionalmente puede estar mono o polisustituido por hidroxilo, alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ o halógeno,

A y B son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxi o son el grupo $-\text{SR}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^7$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^7$, $-\text{CR}^7(\text{OH})-\text{R}^7$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil $\text{P}(\text{O})\text{OR}^3\text{OR}^4$, $-\text{COR}^7$ o son



o

A y B forman juntos un anillo cicloalquilo- C_3-C_{10} que puede estar interrumpido en el anillo opcionalmente por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o de azufre y/o por uno o varios grupos $=C=O$ o $=SO_2$ y/o puede contener una o varias uniones dobles en el anillo y el anillo cicloalquilo- C_3-C_{10} puede estar opcionalmente mono o polisustituido, de manera igual o diferente por hidroxilo, halógeno, alcoxi- C_1-

672
X

C₆, alquiltio-C₁-C₆, amino, ciano, alquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, cicloalquilo-C₃-C₁₀, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, -NHC₁-C₆-alquilo, -N(C₁-C₆-alquilo)₂, -SO(C₁-C₆-alquilo), -SO₂R⁷, alcanóilo-C₁-C₆, -CONR³R⁴, -COR⁵, alquilo-C₁-C₆OAc, fenilo, o por el grupo R⁶, donde el propio fenilo puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, hidroxilo, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, o por el grupo -CF₃ o -OCF₃

R³ y R⁴ son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, fenilo, benciloxi, alquilo-C₁-C₁₂, alcoxi-C₁-C₆, alqueniloxi-C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo, hidroxilo-C₁-C₆-alquilo, dihidroxilo-C₁-C₆-alquilo, heteroarilo, heterociclo-C₃-C₁₀-alquilo, heteroaril-C₁-C₃-alquilo, opcionalmente por C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₃-alquilo sustituido por ciano, o son alquilo-C₁-C₆ opcionalmente mono o polisustituido de manera igual o diferente por fenilo, piridilo, feniloxi, cicloalquilo-C₃-C₆, alquilo-C₁-C₆ o C₁-C₆-alcoxi, donde el propio fenilo puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆ o por el grupo -SO₂nR³R⁴, o son el grupo -(CH₂)_nNR³R⁴, -CNHNH₂ o -NR³R⁴

o

R³ y R⁴ forman juntos un anillo cicloalquilo-C₃-C₁₀ que puede estar interrumpido en el anillo opcionalmente por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o por uno o varios grupos =C=O y/o puede contener en el anillo opcionalmente una o varias

48
613
X

uniones dobles,

R⁵ es hidroxí, fenilo, alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₆, benzoxi, alquiltio-C₁-C₆ o alcoxi-C₁-C₆,

R⁶ es un anillo heteroarilo o cicloalquilo-C₃-C₁₀, donde el anillo tiene el significado indicado anteriormente,

R⁷ es halógeno, hidroxí, fenilo, alquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, alquinilo-C₂-C₆, cicloalquilo-C₃-C₁₀ con el significado indicado más arriba, o es el grupo -NR³R⁴, o es alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀ o cicloalquilo-C₃-C₁₀ mono o polisustituido de manera igual o diferente por hidroxí, alcoxi-C₁-C₆, halógeno, fenilo, -NR³R⁴ o fenilo, que a su vez puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, hidroxí, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, halo-alquilo-C₁-C₆, halo-alcoxi-C₁-C₆, o es fenilo, el que a su vez puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, hidroxí, alquilo-C₁-C₆ o alcoxi-C₁-C₆, halo-alquilo-C₁-C₆, halo-alcoxi-C₁-C₆.

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, hidroxí, alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, C₂-C₁₀-alquinilo, cicloalquilo-C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo o son alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquinilo-C₂-C₁₀ o cicloalquilo-C₃-C₁₀ mono o polisustituido de manera igual o diferente por hidroxí, halógeno, alcoxi-C₁-C₆, alquiltio-C₁-C₆, amino, ciano, alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo, -NH-(CH₂)_n-C₃-C₁₀, cicloalquilo-C₃-C₁₀, hidroxialquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, alquinilo-C₂-C₆, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo,

614
~~78~~

C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, -NHC₁-C₆-alquilo, -N(C₁-C₆-alquil)₂, -SO(C₁-C₆-alquilo), -SO₂(C₁-C₆-alquilo), alcanoílo-C₁-C₆, -CONR³R⁴, -COR⁵, alquilo-C₁-C₆OAc, carboxi, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, fenil-(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_nPO₃(R⁵)₂ o por el grupo -R⁶ o -NR³R⁴ y el propio fenilo, cicloalquilo-C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_n-arilo y -(CH₂)_n-heteroarilo puede estar opcionalmente mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, hidroxí, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, o por el grupo -CF₃ o -OCF₃, y el anillo del cicloalquilo-C₃-C₁₀ y el alquilo-C₁-C₁₀ puede estar interrumpido opcionalmente en el anillo por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o por uno o varios grupos =C=O y/o el anillo puede contener una o varias uniones dobles, y

n es 0 - 6,

y sus isómeros, diasterómeros, enantiómeros y sales

2. Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 1, donde

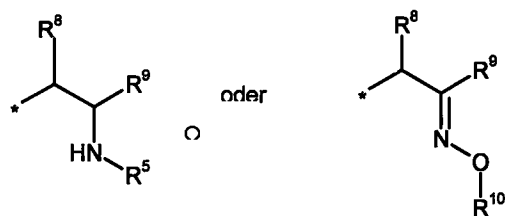
R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₆, nitro o es el grupo -COR⁵, -OCF₃, -(CH₂)_nR⁵, -S-CF₃ o -SO₂CF₃,

R² es alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀ o cicloalquilo-C₃-C₁₀ o es alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀ o cicloalquilo-C₃-C₁₀ mono o polisustituido de manera igual o diferente por hidroxí, halógeno, alcoxi-C₁-C₆, alquiltio-C₁-C₆, amino, ciano, alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-NH-(CH₂)_n-

620
675
X

C₃-C₁₀, cicloalquilo-C₃-C₁₀, hidroxialquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, alquino-C₂-C₆, alcoxi-C₁-C₆-alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo-C₁-C₆, -NHC₁-C₆-alquilo, -N(C₁-C₆-alquil)₂, -SO(C₁-C₆-alquilo), -SO₂(C₁-C₆-alquilo), alcanoílo-C₁-C₆, -CONR³R⁴, -COR⁵, alquilo-C₁-C₆OAc, carboxi, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, fenil-(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_nPO₃(R⁵)₂ o por el grupo -R⁶ o -NR³R⁴ y el propio fenilo, cicloalquilo-C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_n-arilo y -(CH₂)_n-heteroarilo opcionalmente puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, hidroxilo, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, heteroarilo, benzoxi o por el grupo -CF₃ o -OCF₃ y el anillo del cicloalquilo-C₃-C₁₀ y el alquilo-C₁-C₁₀ puede estar interrumpido en el anillo opcionalmente por uno o varios átomos de nitrógeno-, oxígeno- y/o azufre y/o por uno o varios grupos =C=O y/o pueden estar contenidas opcionalmente una o varias uniones dobles en el anillo, o

R² es el grupo



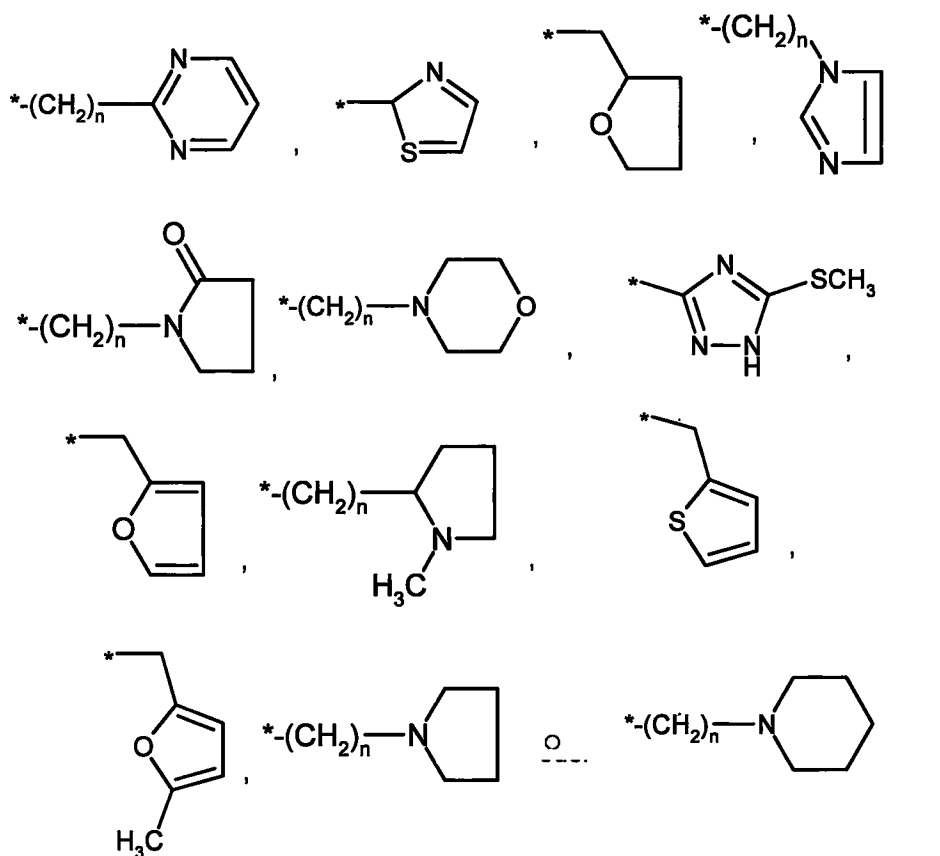
X es oxígeno o el grupo -NH-, -N(C₁-C₃-alquilo) o es -OC₃-C₁₀-cicloalquilo, el que puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente por un heteroaromático,

o

•



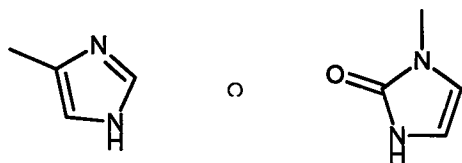
678
22



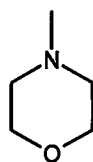
que opcionalmente pueden estar sustituidos por alquilo- C_1-C_6 ,

R^5 es hidroxil, fenilo, alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_6 , benzoxil, alquiltio- C_1-C_6 o alcoxi- C_1-C_6 ,

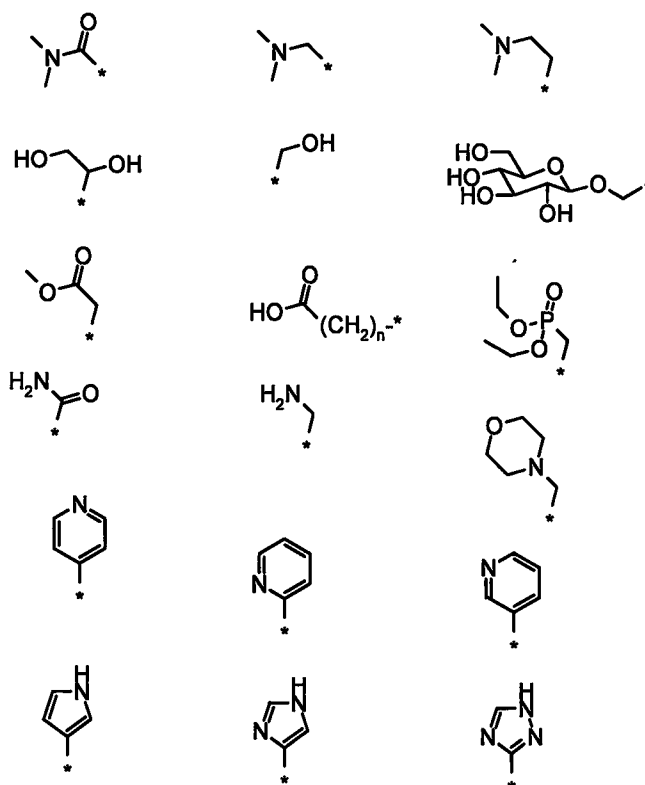
R^6 es el grupo



R^7 es halógeno, hidroxil, fenilo, alquilo- C_1-C_6 , $-C_2H_4OH$, $-NR^3R^4$, o el grupo



R^8 , R^9 y R^{10} son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, hidroxil, alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_6 o son el grupo



y

n es 0 - 6 y sus isómeros, enantiómeros, diasterómeros y sales.

3. Compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2,

donde

R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_3 -alquilo o es el grupo $-(CH_2)_nR^5$,

R^2 es $-CH(CH_3)-(CH_2)_n-R^5$, $-CH-(CH_2OH)_2$, $-(CH_2)_nR^7$, $-CH(C_3H_7)-(CH_2)_n-R^5$, $-CH(C_2H_5)-(CH_2)_n-R^5$, $-CH_2-CN$, $-CH(CH_3)COCH_3$, $-CH(CH_3)-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH(CH(OH)CH_3)OCH_3$, $-CH(C_2H_5)CO-R^5$, alquinilo- C_2 - C_4 , $-(CH_2)_n-COR^5$, $-(CH_2)_n-CO-C_1-C_6$ -alquilo, $-(CH_2)_n-C(OH)(CH_3)$ -fenilo, $-CH(CH_3)-C(CH_3)-R^5$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)(C_2H_5)-R^5$, $-CH(OCH_3)-CH_2-R^5$, $-CH_2-CH(OH)-R^5$, $-CH(OCH_3)-CHR^5-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH(OH)-CH_2-CH=CH_2$, $-CH(C_2H_5)-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH(OH)-(CH_2)_n-$

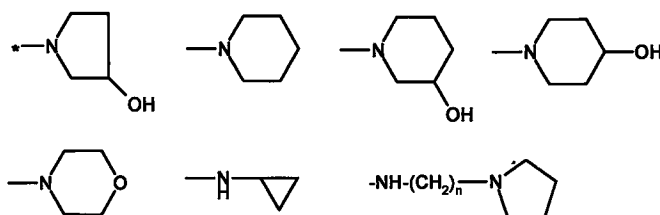
625
660

28

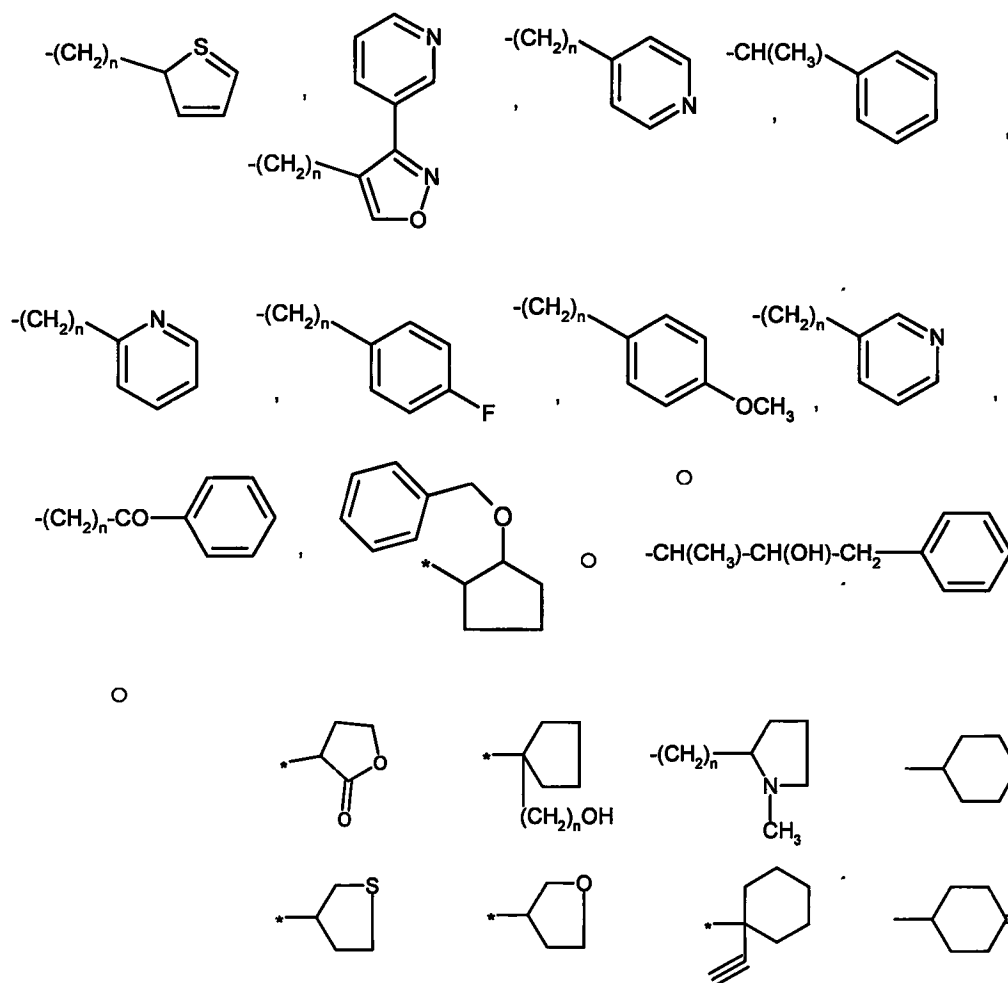
CH_3 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2\text{OAC})_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^6$,
 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CF}_2)_n-\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-$
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{fenilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-$
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{fenilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-$
 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{Ph})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$, $-$
 $(\text{CH}_2)_n\text{PO}_3(\text{R}^5)_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$, $-\text{CH}((\text{CH}_2)_n\text{OR}^5)\text{CO}-\text{R}^5$, $-$
 $(\text{CH}_2)_n\text{CONHCH}((\text{CH}_2)_n\text{R}^5)_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5-$
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_3-\text{C}_{10}-\text{cicloalquilo}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_3-\text{C}_{10}-$
 cicloalquilo , $\text{cicloalquilo}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$, o $\text{alquilo}-\text{C}_1-\text{C}_6$,
 $\text{cicloalquilo}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-$
 NR^3R^4 , $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-$
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{CH}_2)_n(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{CH}_2)_n-$
 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{t-butil})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{CCH}_3(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-$
 $\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-\text{Ph}$, $-\text{CH}((\text{CH}_2)_n(\text{C}_3\text{H}_7))-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-$
 $(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-\text{Ph}(\text{OR}^5)_3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^3\text{R}^4$, R^5-
 $(\text{CH}_2)_n-\text{C}^*\text{H}-\text{CH}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$
 R^5 , $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6-\text{alquilo}$

o $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}-((\text{CH}_2)_n\text{R}^5)_2$, opcionalmente
 mono o polisustituidos de manera igual o diferente
 por hidroxil, $\text{alquilo}-\text{C}_1-\text{C}_6$ o el grupo $-\text{COONH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$
 o $-\text{NR}^3\text{R}^4$

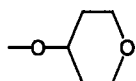
o es $\text{cicloalquilo}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$, que está sustituido por el
 grupo



o es el grupo

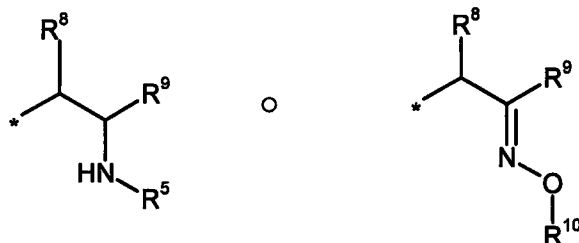


X es oxígeno o es el grupo -NH-, -N(C₁-C₃-alquil) o



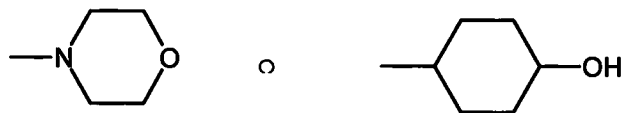
o

R² es el grupo

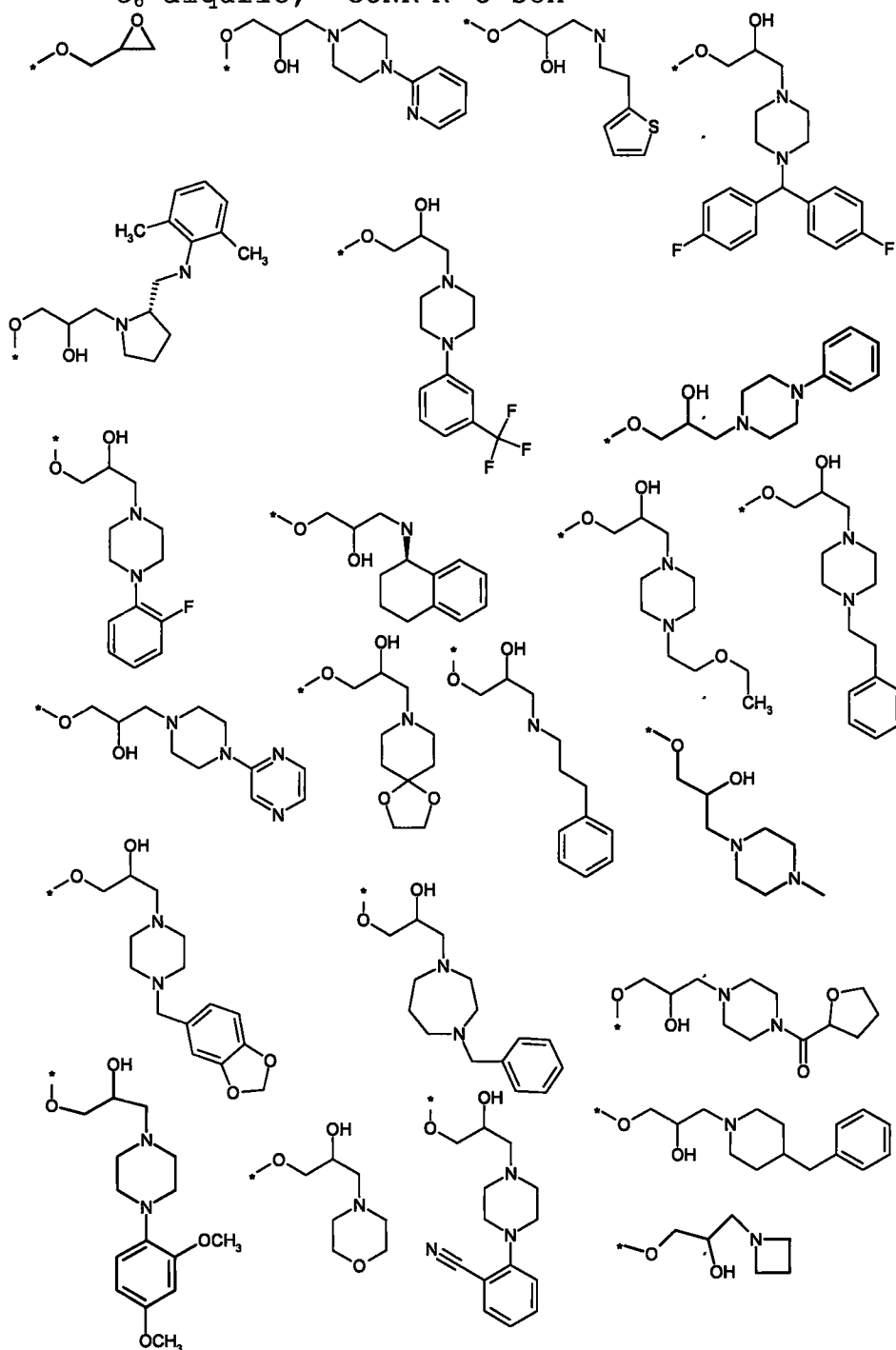


o

X y R² forman juntos un grupo



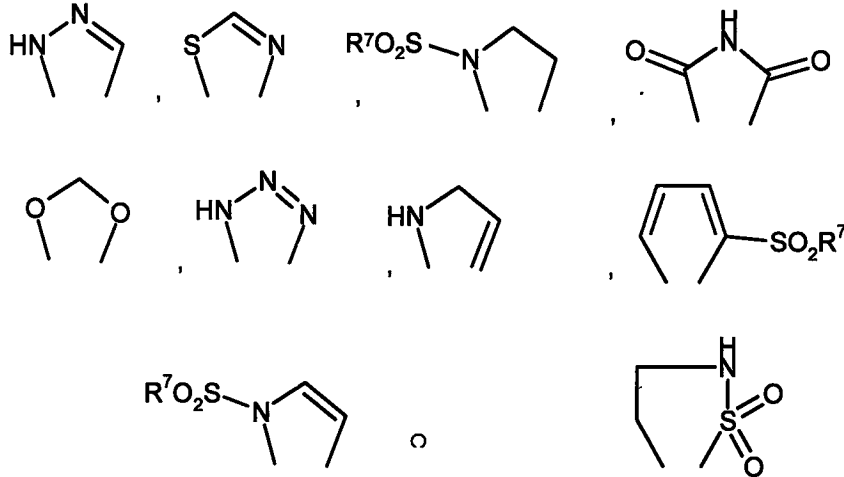
A y B son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₆ o son el grupo -S-CH₃, -SO₂-C₂H₄-OH, -CO-CH₃, -S-CHF₂, -S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -CH₂PO(OC₂H₅)₂, -S-CF₃, -SO-CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂-(CH₂)_n-n-R³R⁴, -SO₂-NR³R⁴, -SO₂R⁷, -CH(OH)-CH₃, -COOH, -CH((CH₂)_nR⁵)₂, -(CH₂)_nR⁵, -COO-C₁-C₆-alquilo, -CONR³R⁴ o son



2

o

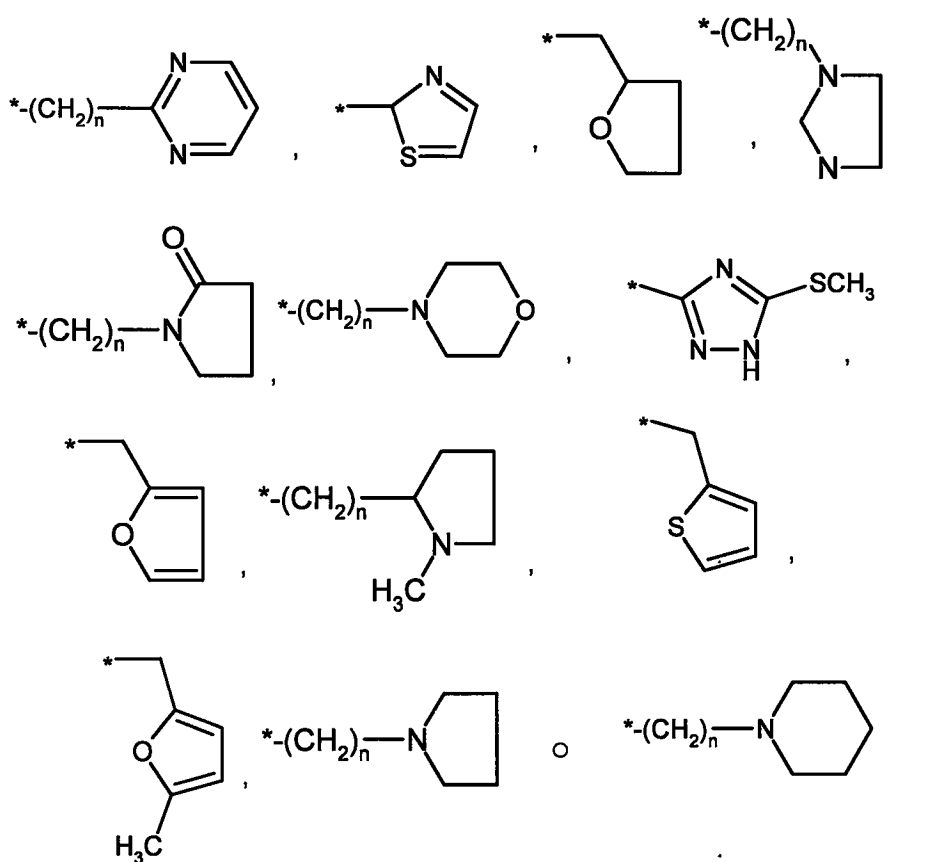
A y B pueden formar juntos un grupo



R^3 y R^4 son, en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, fenilo, benciloxi, alquilo- C_1-C_{12} , alcoxi- C_1-C_6 , alqueniloxi- C_2-C_4 , cicloalquilo- C_3-C_6 , hidroxilo, hidroxilo- C_1-C_6 -alquilo, dihidroxilo- C_1-C_6 -alquilo, heteroarilo, heterociclo- C_3-C_{10} -alquilo, heteroaril- C_1-C_3 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquil- C_1-C_3 -alquilo opcionalmente sustituido por ciano, o son alquilo- C_1-C_6 opcionalmente mono o polisustituido de manera igual o diferente por fenilo, piridilo, feniloxi, cicloalquilo- C_3-C_6 , alquilo- C_1-C_6 o alcoxi- C_1-C_6 , donde el propio fenilo puede estar mono o polisustituido de manera igual o diferente por halógeno, trifluorometilo, alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 o por el grupo $-SO_2NR^3R^4$, o son el grupo $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNH_2$ o $-NR^3R^4$ o son

677
684

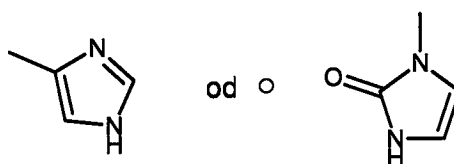
200



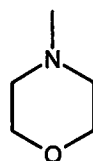
los que opcionalmente pueden estar sustituidos por alquilo-C₁-C₆,

R⁵ es hidroxilo, fenilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, benzoxi, alquiltio C₁-C₆ o alcoxi-C₁-C₆,

R⁶ es el grupo



R⁷ es halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo-C₁-C₆, - (CH₂)_nOH, -NR³R⁴ o el grupo



R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno, hidroxilo, alquilo-C₁-C₆ o son el grupo -(CH₂)_n-COOH, y

n es 0 - 6 y sus isómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

685
686
28

7. Medicamentos que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3.

8. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, alopecia inducida por quimioterapéuticos y mucositis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas e infecciones virales.



DL
681
681

① BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 40 29 650 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 40 29 650.4
㉑ Anmeldetag: 19. 9. 90
㉒ Offenlegungstag: 26. 3. 92

⑤① Int. Cl.⁵:
C 07 D 239/46
C 07 D 239/70
C 07 D 239/84
C 07 D 239/86
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
C 07 D 405/12
C 07 D 413/12
C 07 D 417/12
C 07 D 491/048
C 07 D 495/04
A 01 N 43/54

DE 40 29 650 A 1

// C07D 521/00 (C07D 491/048,239:00,307:00) (C07D 495/04,239:00,333:00,335:00) (C07D 239/46,213:04,209:04,215:58,279:16,265:36,309:02,333:04) C09D 5/14, C10M 133/40, C10N 30:16 (A01N 43/54,57:00,47:10,55:04,53:00,37:52)

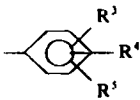
⑦① Anmelder:
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

⑦② Erfinder:
Minn, Klemens, Dr., 6234 Hattersheim, DE; Braun, Peter, Dr., 6500 Mainz, DE; Sachse, Burkhard, Dr., 6233 Kelkheim, DE; Wicke, Heinrich, Dr., 6239 Eppstein, DE

⑤④ 2-Anilino-pyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltene Mittel und ihre Verwendung als Fungizide

DE 40 29 650 A 1

Tabelle 1

Bsp. Nr.	R ¹	R ²		R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	X	n	Physikal Konst. (Smp. [° C])		
1	H	H		H	H	H	OCH ₃	O ⁷	0	139–141		
2	H	H		H	CH ₃	H	OCH ₃	O	0			
3	H	H		CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	O	0			
4	H	H		H		H	OCH ₃	O	0			
5	H	H		(CH ₂) ₄		H	OCH ₃	O	0			
6	H	H		(CH ₂) ₃		H	OCH ₃	O	0			
7	H	H		H	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	O	0			
8	H	H		H	C ₃ H ₇	H	OCH ₃	O	0			
9	H	H		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		H	OCH ₃	O	0			
10	H	H		H	H	CH ₃	OCH ₃	O	0			
11	H	H		H	H	Br	OCH ₃	O	0			
12	H	H		H	H	J	OCH ₃	O	0			
65	60	55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5

C. Biologische Beispiele

Beispiel 1

5 Weizenpflanzen der Sorte "Diplomat" wurden ca. 4 Wochen nach Aussaat mit wäßrigen Suspensionen der erfindungsgemäßen Verbindungen tropfnaß behandelt.

Nach dem Antrocknen des Spritzbelages wurden die Pflanzen mit einer wäßrigen Sporensuspension von *Pseudocercospora herpotrichoides* inokuliert. Die Pflanzen wurden danach bei 16 bis 18°C und ca. 90 bis 100% rel. Luftfeuchte gehalten.

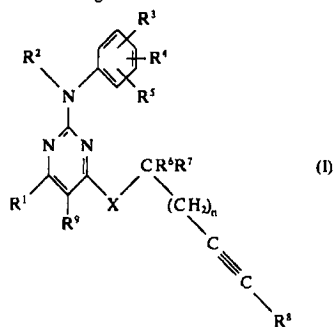
10 Nach einer Inkubationszeit von ca. 4 Wochen konnte die Befallsauswertung der Versuchspflanzen vorgenommen werden. Der Wirkungsgrad wurde aus dem Befallsgrad im Vergleich zu den unbehandelten, infizierten Kontrollpflanzen ermittelt und ist in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4

Verbindungen gem. Beispiel	Wirkungsgrad gegenüber <i>Pseudocercospora</i> <i>herpotrichoides</i> in % bei ppm Wirkstoff		
	250	125	60
1	100	100	100
14	100	100	100
86	100	100	100
103	100	100	95
104	100	97	—
111	100	100	80
113	100	96	85
165	100	100	100
195	100	100	100
273	100	100	98
274	100	100	100
276	100	100	100
286	100	100	—
290	100	100	100
292	100	100	80
303	100	100	—
322	100	100	97
332	100	95	—
unbehandelte, infizierte Pflanzen		0	

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R¹ = Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, Dihydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, Cyano-(C₁-C₄)-alkyl, Halo-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Halo-(C₁-C₄)-al-

(C₃–C₉)-Heterocycloalkyl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei die cyclischen Reste bis zu dreifach durch (C₁–C₄)-Alkyl substituiert sein können, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylmercapto-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylamino-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxyphenyl-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituierter 5- oder 6gliedriger Heteroaromat, wobei unter gegebenenfalls substituiert zu verstehen ist, daß der Phenylteil (Heteroaromat) bis zu dreifach durch Halogen, Ester, (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, (C₁–C₄)-Alkylthio, (C₁–C₄)-Haloalkyl, (C₁–C₄)-Haloalkoxy oder einfach durch Nitro oder Cyano substituiert sein kann und Halo in den Substituenten ein- oder mehrfach durch Halogenatome substituiert bedeuten kann,

R⁶ und R⁷ gegebenenfalls zusammen einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus mit den Heteroatomen O, N, S, Si oder P mit 4 bis 10 Ringgliedern bilden,

R⁸ = Wasserstoff, Halogen, (C₁–C₄)-Alkyl, Hydroxy-(C₁–C₄)-alkyl, Dihydroxy-(C₁–C₄)-alkyl, Cyano-(C₁–C₄)-alkyl, Halo-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy-(C₁–C₄)-alkyl, Halo-(C₁–C₄)-alkoxy-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkylthio, Halo-(C₁–C₄)-alkylthio, Halo-(C₁–C₄)-alkylthio-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkylthio-(C₁–C₄)-alkyl, (C₂–C₆)-Alkenyl, (C₂–C₆)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkylamino-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Dialkylamino-(C₁–C₄)-alkyl, (C₃–C₉)-Cycloalkylamino-(C₁–C₄)-alkyl, wobei ein C-Atom gegebenenfalls durch die Heteroatome O oder N substituiert sein kann, (C₃–C₉)-Cycloalkyl, (C₃–C₉)-Cycloalkyl-(C₁–C₄)-alkyl, (C₃–C₉)-Heterocycloalkyl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei die cyclischen Reste bis zu dreifach durch (C₁–C₄)-Alkyl substituiert sein können, (C₁–C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkylaminocarbonyl-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Dialkylaminocarbonyl-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkylcarbonyl, (C₁–C₄)-Haloalkylcarbonyl, (C₁–C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁–C₄)-Haloalkoxy-carbonyl, (C₁–C₄)-Alkylthiocarbonyl, (C₁–C₄)-Haloalkylthiocarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁–C₄)-Alkylaminocarbonyl, (C₁–C₄)-Haloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylmercapto-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylketo-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylloxycarbonyl-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes 5- oder 6gliedriger Heteroaromat, gegebenenfalls substituiertes Phenylamino-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxyphenyl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei unter gegebenenfalls substituiert zu verstehen ist, daß der Phenylteil (Heteroaromat) bis zu dreifach durch Halogen, Ester, (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, (C₁–C₄)-Alkylthio, (C₁–C₄)-Haloalkyl, (C₁–C₄)-Haloalkoxy oder einfach durch Nitro oder Cyano substituiert sein kann und Halo in den Substituenten ein- oder mehrfach durch Halogenatome substituiert bedeuten kann,

R⁹ = Halogen, (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₉)-Alkoxy, Hydroxy-(C₁–C₄)-alkyl, Dihydroxy-(C₁–C₄)-alkyl, Cyano-(C₁–C₄)-alkyl, Halo-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy-(C₁–C₄)-alkyl, Halo-(C₁–C₄)-alkoxy-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkylthio, Halo-(C₁–C₄)-alkylthio, Halo-(C₁–C₄)-alkylthio-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkylthio-(C₁–C₄)-alkyl, (C₂–C₆)-Alkenyl, (C₂–C₆)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkylamino, (C₁–C₄)-Dialkylamino, (C₃–C₉)-Cycloalkylamino, (C₁–C₄)-Alkylamino-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Dialkylamino-(C₁–C₄)-alkyl, (C₃–C₉)-Cycloalkylamino-(C₁–C₄)-alkyl, (C₃–C₉)-Cycloalkyl, (C₃–C₉)-Cycloalkyl-(C₁–C₄)-alkyl, (C₃–C₉)-Heterocycloalkyl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei die cyclischen Reste bis zu dreifach durch (C₁–C₄)-Alkyl substituiert sein können, (C₁–C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkylaminocarbonyl-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Dialkylaminocarbonyl-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkylcarbonyl, (C₁–C₄)-Haloalkylcarbonyl, (C₁–C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁–C₄)-Haloalkoxy-carbonyl, (C₁–C₄)-Alkylthiocarbonyl, (C₁–C₄)-Haloalkylthiocarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁–C₄)-Alkylaminocarbonyl, (C₁–C₄)-Haloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylmercapto-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylketo-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylloxycarbonyl-(C₁–C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxyphenyl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei unter gegebenenfalls substituiert zu verstehen ist, daß der Phenylteil bis zu dreifach durch Halogen, Säureester, Ester, (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, (C₁–C₄)-Alkylthio, (C₁–C₄)-Haloalkyl, (C₁–C₄)-Haloalkoxy oder einfach durch Nitro oder Cyano substituiert sein kann und Halo in den Substituenten ein- oder mehrfach durch Halogenatome substituiert bedeuten kann,

R¹ und R⁹ gegebenenfalls zusammen einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus mit den Heteroatomen O, N, S, Si oder P mit 4 bis 10 Ringgliedern bilden,

X = O, S, NH oder N-(C₁–C₄)-Alkyl und

n = eine Zahl von 0 bis 8 bedeuten, sowie deren Säureadditionssalze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch I, worin

R¹ = Wasserstoff, Halogen, (C₁–C₄)-Alkyl, Hydroxy-(C₁–C₄)-alkyl, Perhalo-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy-(C₁–C₄)-alkyl, Halo-(C₁–C₄)-alkoxy-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkylthio, (C₁–C₄)-Alkylthio-(C₁–C₄)-alkyl, (C₂–C₆)-Alkenyl, (C₂–C₆)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkylamino, (C₁–C₄)-Dialkylamino, (C₃–C₉)-Cycloalkylamino, (C₁–C₄)-Alkylamino-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Dialkylamino-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkylcarbonyl, (C₁–C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₃–C₉)-Cycloalkylamino-(C₁–C₄)-alkyl, (C₃–C₉)-Cycloalkyl, (C₃–C₉)-Cycloalkyl-(C₁–C₄)-alkyl, (C₃–C₉)-Heterocycloalkyl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei die cyclischen Reste bis zu dreifach durch (C₁–C₄)-Alkyl substituiert sein können, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, Phenoxyphenyl-(C₁–C₄)-alkyl, wobei unter gegebenenfalls substituiert zu verstehen ist, daß der Phenylteil bis zu dreifach durch Halogen, Ester, (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, (C₁–C₄)-Alkylthio, (C₁–C₄)-Haloalkyl, (C₁–C₄)-Haloalkoxy oder einfach durch Nitro oder Cyano substituiert sein kann, und Halo in den Substituenten ein- oder mehrfach durch Halogenatome substituiert bedeuten kann,

R² = Wasserstoff, Formyl, (C₁–C₄)-Alkyl, Cyano-(C₁–C₄)-alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy-(C₁–C₄)-alkyl,

(C₁—C₄)-Alkylthio, Perhalo-(C₁—C₄)-alkylthio, (C₁—C₄)-Alkylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Dialkylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₃—C₉)-Cycloalkylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₃—C₉)-Heterocycloalkyl-(C₁—C₄)-alkyl, wobei die cyclischen Reste bis zu dreifach durch (C₁—C₄)-Alkyl substituiert sein können, (C₁—C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Alkylcarbonyl, (C₁—C₄)-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-(C₁—C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy-(C₁—C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylketo-(C₁—C₄)-alkyl, wobei unter gegebenenfalls substituiert zu verstehen ist, daß der Phenylteil bis zu dreifach durch Halogen, Ester, (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, (C₁—C₄)-Alkylthio, (C₁—C₄)-Haloalkyl, (C₁—C₄)-Haloalkoxy oder einfach durch Nitro oder Cyano substituiert sein kann, und Halo in den Substituenten ein- oder mehrfach durch Halogenatome substituiert bedeuten kann,

R³, R⁴, R⁵ = unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, Thiocyan, (C₁—C₄)-Alkyl, Cyano-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, (C₁—C₄)-Alkylamino, (C₁—C₄)-Dialkylamino, Halo-(C₁—C₄)-alkyl, Hydroxy-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy-(C₁—C₄)-alkyl, Halo-(C₁—C₄)-alkoxy-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Alkylthio, Halo-(C₁—C₄)-alkylthio, (C₂—C₆)-Alkenyl, (C₂—C₆)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Dialkylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₃—C₉)-Cycloalkylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₃—C₉)-Cycloalkyl, (C₃—C₉)-Heterocycloalkyl-(C₁—C₄)-alkyl, wobei die cyclischen Reste bis zu dreifach durch (C₁—C₄)-Alkyl substituiert sein können, (C₁—C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Alkylaminocarbonyl-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Alkylcarbonyl, (C₁—C₄)-Alkoxy-carbonyl, Amino-carbonyl, (C₁—C₄)-Alkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-(C₁—C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy-(C₁—C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylketo-(C₁—C₄)-alkyl, wobei unter gegebenenfalls substituiert zu verstehen ist, daß der Phenylteil bis zu dreifach durch Halogen, Ester, (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, (C₁—C₄)-Alkylthio, (C₁—C₄)-Haloalkyl, (C₁—C₄)-Haloalkoxy oder einfach durch Nitro oder Cyano substituiert sein kann, und Halo in den Substituenten ein- oder mehrfach durch Halogenatome substituiert bedeuten kann,

R³, R⁴ und/oder R⁵ gegebenenfalls zusammen einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus mit den Heteroatomen O, N oder S mit 4 bis 10 Ringgliedern,

R² und R³ und/oder R⁴ gegebenenfalls zusammen einen gesättigten, teilweise ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus mit den Heteroatomen O, N oder S mit 4 bis 10 Ringgliedern,

R⁵, R⁷ = unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁—C₉)-Alkyl, durch Halogen, (C₁—C₄)-Alkyl oder (C₁—C₄)-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenyl,

R⁶ und R⁷ gegebenenfalls zusammen einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus mit den Heteroatomen O, N oder S mit 4 bis 10 Ringgliedern,

R⁸ = Wasserstoff, Halogen, (C₁—C₄)-Alkyl, Hydroxy-(C₁—C₄)-alkyl, Dihydroxy-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Alkylthio, Perhalo-(C₁—C₄)-alkylthio, (C₂—C₆)-Alkenyl, (C₂—C₆)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Dialkylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₃—C₉)-Cycloalkylamino-(C₁—C₄)-alkyl, wobei ein C-Atom gegebenenfalls durch die Heteroatome O oder N substituiert sein kann, (C₃—C₉)-Cycloalkyl, (C₃—C₉)-Cycloalkyl-(C₁—C₄)-alkyl, (C₃—C₉)-Heterocycloalkyl-(C₁—C₄)-alkyl, wobei die cyclischen Reste bis zu dreifach durch (C₁—C₄)-Alkyl substituiert sein können, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 5- oder 6gliedriger Heteroaromat, wobei unter gegebenenfalls substituiert zu verstehen ist, daß der Phenylteil (Heteroaromat) bis zu dreifach durch Halogen, Ester, (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, (C₁—C₄)-Alkylthio, (C₁—C₄)-Haloalkyl, (C₁—C₄)-Haloalkoxy oder einfach durch Nitro oder Cyano substituiert sein kann, und Halo in den Substituenten ein- oder mehrfach durch Halogenatome substituiert bedeuten kann,

R⁹ = Halogen, (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₉)-Alkoxy, Hydroxy-(C₁—C₄)-alkyl, Dihydroxy-(C₁—C₄)-alkyl, Cyano-(C₁—C₄)-alkyl, Halo-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy-(C₁—C₄)-alkyl, Halo-(C₁—C₄)-alkoxy-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Alkylthio, Halo-(C₁—C₄)-alkylthio, Halo-(C₁—C₄)-alkylthio-(C₁—C₄)-alkyl, (C₂—C₆)-Alkenyl, (C₂—C₆)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkylamino, (C₁—C₄)-Dialkylamino, (C₃—C₉)-Cycloalkylamino, (C₁—C₄)-Alkylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₁—C₄)-Dialkylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₃—C₉)-Cycloalkylamino-(C₁—C₄)-alkyl, (C₃—C₉)-Cycloalkyl, (C₃—C₉)-Cycloalkyl-(C₁—C₄)-alkyl, (C₃—C₉)-Heterocycloalkyl-(C₁—C₄)-alkyl, wobei die cyclischen Reste bis zu dreifach durch (C₁—C₄)-Alkyl substituiert sein können, (C₁—C₄)-Alkylcarbonyl, (C₁—C₄)-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-(C₁—C₄)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy-(C₁—C₄)-alkyl, wobei unter gegebenenfalls substituiert zu verstehen ist, daß der Phenylteil bis zu dreifach durch Halogen, Ester, (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, (C₁—C₄)-Alkylthio, (C₁—C₄)-Haloalkyl, (C₁—C₄)-Haloalkoxy oder einfach durch Nitro oder Cyano substituiert sein kann, und Halo in den Substituenten ein- oder mehrfach durch Halogenatome substituiert bedeuten kann,

R¹ und R⁹ gegebenenfalls zusammen einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus mit den Heteroatomen O, N oder S mit 4 bis 10 Ringgliedern,

X = O oder NH und

n = eine Zahl von 0 bis 4 bedeuten, sowie deren Säureadditionssalze.

3. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, worin

R¹ = Wasserstoff, (C₁—C₄)-Alkyl oder (C₁—C₄)-Alkoxy-(C₁—C₄)-alkyl,

R² = Wasserstoff, (C₁—C₄)-Alkyl oder Formyl,

R³, R⁴, R⁵ = unabhängig voneinander Wasserstoff, Chlor, Brom, (C₁—C₄)-Alkyl oder (C₁—C₄)-Alkoxy,

R² und R³ gegebenenfalls zusammen einen Teil eines gesättigten, teilweise ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus mit den Heteroatomen O, N oder S mit 5 oder 6 Ringgliedern,

R⁶, R⁷ = unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁—C₄)-Alkyl,

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-127790

⑤ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)5月30日

C 07 D 403/12
239/47
239/48

Z

7451-4C
6529-4C
6529-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全10頁)

⑭ 発明の名称 N-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-アニリノ-5-ピリ
ミジンカルボキシアミド類及びその合成中間体

⑰ 特 願 平1-266004

⑱ 出 願 平1(1989)10月11日

⑲ 発 明 者	小 瀬 木	幸 司	滋賀県甲賀郡水口町古城が丘3-22
⑲ 発 明 者	石 塚	泰 博	滋賀県守山市横江町295-8
⑲ 発 明 者	上 崎	利 昭	滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823番地1号
⑲ 発 明 者	市 川	テ ル	滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823番地1号
⑲ 発 明 者	嶋 村	浩	滋賀県神埼郡五箇荘町石馬寺308-26
⑲ 発 明 者	沢 田	全 宏	滋賀県大津市大江町4丁目21番25号
⑲ 発 明 者	柳 沼	英 哉	滋賀県甲賀郡甲西町三雲2030-89
⑲ 出 願 人	森下製薬株式会社		大阪府大阪市中央区道修町3丁目3番8号

最終頁に続く

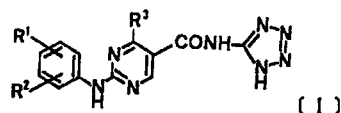
明 細 書

1. 発明の名称

N-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-
アニリノ-5-ピリミジンカルボキシアミド類及
びその合成中間体

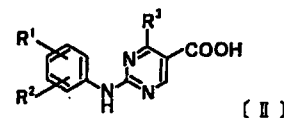
2. 特許請求の範囲

1. 一般式(I)



(式中、R¹及びR²同一又は異なっていて、水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、ニトロ基又はトリフルオロメチル基を表し、R³は低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基又は(2,3,4,5-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルオキシ基を示す。)で表わされるN-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-アニリノ-5-ピリミジンカルボキシアミド類及び薬理学的に許容されるその塩。

2. 一般式(II)



(式中、R¹及びR²同一又は異なっていて、水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、ニトロ基又はトリフルオロメチル基を表し、R³は低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基又は(2,3,4,5-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルオキシ基を示す。)で表わされる2-アニリノ-5-ピリミジンカルボン酸誘導体。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、抗アレルギー作用を有すると共に消化性潰瘍治療剤としても有用な一般式(I)で表される新規なN-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-アニリノ-5-ピリミジンカルボキシアミド類及び薬理学的に許容されるその塩並びに

【実施例112】

n-プロパノール(100 ml)に金属ナトリウム(1.4 g, 0.06 mol)を溶解後、4-クロロ-2-(2-メトキシアニリノ)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(9.2 g, 0.03 mol)を加え、1時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣に5% 水酸化カリウム水溶液を加え、攪拌しながら50℃で1時間加熱した。反応液を冷却した後、10%塩酸でpH4に調整した。析出した結晶を濾取、水洗後、DMFと水の混液から再結晶し、2-(2-メトキシアニリノ)-4-プロポキシ-5-ピリミジンカルボン酸(6.1 g, 67%)を得た。

融点:186~188℃

IR ν_{max} (nujol) cm⁻¹: 3250(O-H),

2300-3200(N-H), 1675(C=O).

Mass m/z: 303 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.98(3H, t, J=7.0Hz, (CH₂)₂CH₃), 1.86(2H, m, OCH₂CH₂CH₃), 3.37(1H, brs, NH), 3.82(3H, s, OCH₃), 4.30(2H, t, J=7.0Hz, OCH₂CH₂CH₃), 6.80-7.10(3H, m, aromatic-H),

7.90-8.10(1H, m, aromatic-H), 8.64(1H, s, pyrimidineC₆-H), 11.00-13.50(2H, brs, 2×NH).

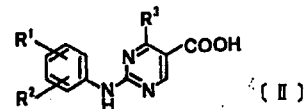
元素分析 (C₁₅H₁₇N₃O₄)

理論値(%) : C, 59.40; H, 5.65; N, 13.85.

実測値(%) : C, 59.23; H, 5.61; N, 13.99.

実施例112と同様な方法により、種々のナトリウムアルコラート類を反応させ、表5に記載した実施例No.113~156の化合物を得た。

表 5



No.	R ¹	R ²	R ³	融点(℃)
113	H	H	OCH ₃	237-239
114	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	241-243
115	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	252-254
116	H	2-OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	259-260
117	H	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	OCH ₃	184-186
118	H	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	158-160

- 2 3 -

119	H	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	144-146
120	H	2-OCH(CH ₃) ₂	OCH ₃	184-186
121	H	2-OCH(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ CH ₃	170-172
122	H	2-OCH(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₃ CH ₃	145-147
123	H	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	OCH ₃	169-171
124	H	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	148-150
125	H	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	125-127
126	H	2-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ CH ₃	166-168
127	H	2-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₃ CH ₃	138-140
128	H	2-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	144-146
129	H	3-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	270-271
130	H	3-CF ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	275-277
131	H	3-CF ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	262-264
132	2-OCH ₃	5-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	209-211
133	H	2-Cl	O(CH ₂) ₂ CH ₃	175-177
134	H	3-NO ₂	O(CH ₂) ₂ CH ₃	298-300
135	H	4-(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	243-245
136	H	3-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	252-254
137	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	143-145
138	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	132-134

- 2 4 -

139	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	135-137
140	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	123-124
141	H	2-OCH ₃	OCH ₂ C ₄ H ₉ O ¹⁾	146-147
142	H	4-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	252-253
143	H	2-SCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	143-144
144	H	2-SCH ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	138-139
145	H	2-S(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	134-135
146	H	2-S(CH ₂) ₃ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	145-146
147	H	2-S(CH ₂) ₄ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	147-148
148	H	2-S(CH ₂) ₅ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	122-123
149	H	2-SCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	163-164
150	H	2-S(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	123-124
151	H	2-S(CH ₂) ₃ CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	131-132
152	H	2-S(CH ₂) ₄ CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	127-128
153	H	2-SCH ₃	O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	108-109
154	H	2-SCH ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	108-109
155	H	2-SCH ₃	OCH ₂ C ₄ H ₉ O ¹⁾	135-137
156	H	2-SCH ₂ CH ₃	OCH ₂ C ₄ H ₉ O ¹⁾	120-121

注) 1) (2,3,4,5-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルオキシ基を示す。

70	H	2-S(CH ₂) ₃ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	189-190
71	H	2-S(CH ₂) ₃ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	181-182
72	H	2-S(CH ₂) ₃ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	184-185
73	2-OCH ₃	5-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	233-234
74	H	2-Cl	O(CH ₂) ₂ CH ₃	230-232
75	H	3-CF ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	252-254
76	H	3-CF ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	254-256
77	H	3-NO ₂	O(CH ₂) ₂ CH ₃	267-269
78	H	4-(CH ₂) ₃ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	245-247

注) 1) (2,3,4,5- テトラヒドロフラン-2- イル)

メチルオキシ基を示す。

2. 特許請求項2の実施例

〔実施例79〕

4-クロロ-2-(2-メトキシアニリノ)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(7.7 g, 0.025 mol) を n- ブタノール(50 ml) に溶解し、2 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣にエタノール(25 ml) と5% 水酸化カリウム水溶液(37 ml) を加え、80℃で攪拌しながら1 時間加熱した。反応

液を冷却した後、10%-塩酸でpH 4 に調整した。析出した結晶を濾取、水洗後、エタノールと水の混液から再結晶することにより、2-(2- メトキシアニリノ)-4-ブトキシ-5- ピリミジンカルボン酸(5.9 g, 74 %)を得た。

融点: 160~162℃

IR ν_{max} (nujol) cm⁻¹: 3370(O-H), 2400-3250(N-H), 1715(C=O).

Mass m/z: 317 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.90(3H, t, J=7.0Hz, (CH₂)₃CH₃), 1.20-1.90(4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 3.82(3H, s, OCH₃), 4.36(2H, t, J=7.0Hz, OCH₂), 6.80-7.10(3H, m, aromatic-H), 7.50-10.00(1H, brs, NH), 8.00(1H, d, J=8.0Hz, aromatic-H), 8.38(1H, brs, NH), 8.64(1H, s, pyrimidine C₆-H).

元素分析 (C₁₆H₁₉N₃O₄)

理論値 (%): C, 60.56; H, 6.03; N, 13.24.

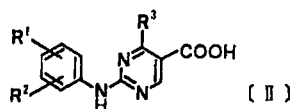
実測値 (%): C, 60.27; H, 5.89; N, 13.08.

実施例79と同様な方法により、種々のジアルキルアミン又はアルコール類を反応させ、表4に記載

- 19 -

した実施例No. 80~111 の化合物を得た。

表 4



No.	R ¹	R ²	R ³	融点(℃)
80	H	H	N(C ₂ H ₅) ₂	170-171
81	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₄ CH ₃	163-164
82	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₅ CH ₃	157-159
83	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₆ CH ₃	149-151
84	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₇ CH ₃	169-170
85	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₈ CH ₃	142-144
86	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₉ CH ₃	138-139
87	H	4-OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	237-238
88	H	2-S(CH ₂) ₂ CH ₃	OCH ₃	186-187
89	H	2-S(CH ₂) ₃ CH ₃	OCH ₃	179-180
90	H	2-S(CH ₂) ₄ CH ₃	OCH ₃	175-176
91	H	2-S(CH ₂) ₅ CH ₃	OCH ₃	174-175
92	H	2-SCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	132-133

- 20 -

93	H	2-S(CH ₂) ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	113-114
94	H	2-S(CH ₂) ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	130-131
95	H	2-S(CH ₂) ₄ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	128-129
96	H	2-S(CH ₂) ₅ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	107-108
97	H	2-SCH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	149-150
98	H	2-SCH ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	139-140
99	H	2-S(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	153-154
100	H	2-S(CH ₂) ₃ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	131-132
101	H	2-S(CH ₂) ₄ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	120-121
102	H	2-S(CH ₂) ₅ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	110-111
103	H	2-SCH ₃	O(CH ₂) ₄ CH ₃	122-123
104	H	2-SCH ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₄ CH ₃	127-128
105	H	2-S(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₄ CH ₃	141-143
106	H	2-S(CH ₂) ₃ CH ₃	O(CH ₂) ₄ CH ₃	123-124
107	H	2-SCH ₃	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	160-161
108	H	2-SCH ₃	O(CH ₂) ₅ CH ₃	101-102
109	H	2-SCH ₃	O(CH ₂) ₇ CH ₃	112-113
110	H	2-SCH ₃	O(CH ₂) ₆ CH ₃	116-117
111	H	2-SCH ₃	O(CH ₂) ₅ CH ₃	118-119

692
697**N-(1H-TETRAZOL-5-YL)-2-ANILINO-5-PYRIMIDINECARBOXAMIDES AND
SYNTHETIC INTERMEDIATE THEREFOR**

Número de patente: JP3127790
Fecha de publicación: 1991-05-30
Inventor: KOSEGI KOJI; ISHIZUKA YASUHIRO; KAMISAKI
TOSHIAKI; ICHIKAWA TERU; SHIMAMURA
HIROSHI; SAWADA MASAHIRO; YAGINUMA
HIDEYA; OKI MASAHIKO
Solicitante: MORISHITA PHARMA
Clasificación:
- Internacional: C07D239/47; A61K31/505; A61P1/04; A61P37/08;
C07D239/48; C07D403/12; C07D405/14;
C07D239/00; A61K31/505; A61P1/00; A61P37/00;
C07D403/00; C07D405/00; (IPC1-7): A61K31/505;
C07D239/47; C07D239/48; C07D403/12;
C07D405/14
- europea:
Número de solicitud: JP19890266004 19891011
Número(s) de prioridad: JP19890266004 19891011

Report a data error here

Resumen de JP3127790

NEW MATERIAL: Compounds expressed by formula I [R<1> and R<2> are H, lower alkoxy, halogen, lower alkyl(thio), etc.; R<3> is lower alkoxy(alkoxy), di-lower alkylamino or (2,3,4,5-tetrahydrofuran-2-yl)methyloxy]. EXAMPLE: N-(1H-Tetrazol-5-yl)-2-anilino-4-propoxy-5-pyrimidinecarboxyam ide. USE: An antiallergic agent and remedy for peptic ulcer. PREPARATION: The corresponding 4-substituted-2-substituted anilino-5- pyrimidinecarboxylic acid derivative expressed by formula II is reacted with 5-amino-1H-tetrazole in the presence of a dehydrating agent (e.g. N,N'- carbonyldiimidazole).

Datos suministrados desde la base de datos esp@cenet - Worldwide

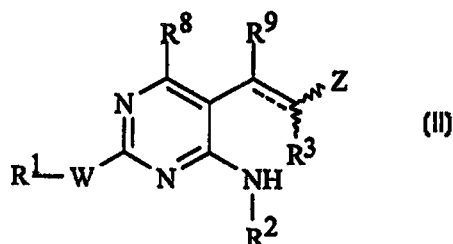
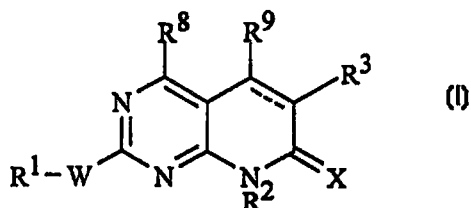


Noted
693
698

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, EE, GE, HU, ID, IL, IS, 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), Eurasian 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			
(75) 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, Annette, 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, Susanne, Trumpp [DE/US]; Apartment 92, 2735 Windwood Drive, Ann Arbor, MI 48105 (US). WU, Zhipei [CN/US]; 1436 Hideen Creek South, Saline, 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



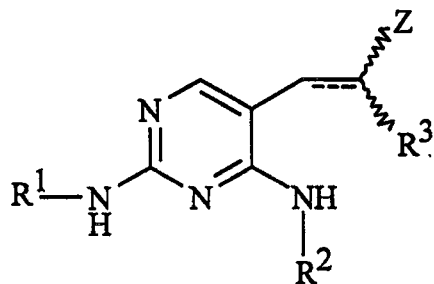
(57) Abstract

This invention provides pyridopyrimidines and 4-aminopyrimidines that are useful for treating cell proliferatives disorders, such as cancer and restenosis. 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.

699

-141-

TABLE 2



Example	R ₁	R ₂	R ₃	Bond	Z	cdk4/IC ₅₀ IC ₅₀ μM	cdk4/D % inhibition at 40 μM
17	Ph	Et	H	trans double	COOEt	2	
68	Ph	Et	H	single	COOEt	90	37%
28	Ph	H	H	trans double	COOEt	65	
73	Ph	Et	Me	trans double	COOEt		58%
72	Ph	Et	H	trans double	CN		18%

Several of the invention compounds have also shown good inhibitory activity against cdk6/D₂ and cdk6/D₃ enzymes. These assays are carried out in a manner similar to that described above for cdk4, by simply employing the appropriate cdk6 kinase enzyme. Invention compounds have shown IC₅₀ values ranging from about 0.009 μM to about 0.2 μM. The compound of Example 214, for instance, had an IC₅₀ of 0.0071 μM against cdk6/D₂, and an IC₅₀ of 0.013 μM against cdk6/D₃.

The compounds of Formulas I and II also have shown good inhibitory activity against certain growth factor receptor tyrosine kinase enzymes, including fibroblast growth factor (FGF) and platelet derived growth factor (PDGF). The compounds exhibit only marginal activity against epidermal growth factor (EGF) receptor tyrosine kinase. The invention compounds range in IC₅₀ inhibition against FGF tyrosine kinase generally from about 0.004 to about 40 μM. Against PDGF tyrosine kinase, the invention compounds exhibit IC₅₀ from about 0.05 to

645
700

-164-

2-Methylsulfonyl-8-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)propyl]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

2-Methanesulfinyl-8-[3-(tetrahydro-pyran-2H-yloxy)-propyl]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

5 4-(2-methanesulfanyl-7-oxo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-8-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester;

4-(2-methanesulfinyl-7-oxo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-8-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester;

10 2-methylsulfonyl-8-[2,2-dimethyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)propyl]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one;

2-Methylsulfinyl-8-[2,2-dimethyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)propyl]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one; and

8-(3-Hydroxy-propyl)-2-(4-piperidin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one.

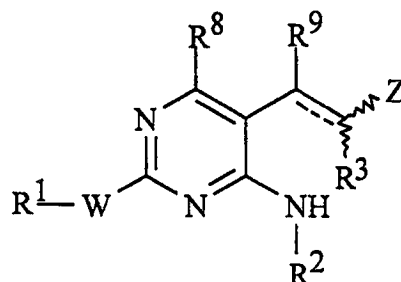
15 18. A compound of Claim 16 wherein R^2 is cycloalkyl.

19. A compound selected from:

8-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-2-[4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (exo); and

20 8-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-2-[4-[4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (exo).

20. A compound having the general Formula II:



II

wherein:

701

-165-

the dotted line represents an optional double bond of either trans or

cis-stereochemistry;

W is NH, S, SO, or SO₂;

Z is COOR⁷, CN, CHO, CH₂OR⁷, CH₂NHR⁷, CONHR⁷, or COR⁷;

- 5 R¹ and R² are independently selected from the group consisting of H, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nheteroaryl, (CH₂)_nheterocycle, C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, and C₂-C₁₀ alkynyl, wherein n is 0, 1, 2, or 3 and the (CH₂)_nAr, (CH₂)_nheteroaryl, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, and alkynyl groups are optionally substituted
- 10 by groups of 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)_mCO₂R⁴ wherein m is 1-6, T is
- 15 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 of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, (CH₂)_nAr, C₃-C₁₀ cycloalkyl, and 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;

25 R⁶ is alkyl;

Y is a halo counter-ion;

R⁷ is one of H, lower alkyl, or phenyl;

67
702

-166-

R^8 and R^9 independently are H, C_1 - C_3 alkyl, NR^4R^5 , $N(O)R^4R^5$, $NR^4R^5R^6Y$, hydroxy, alkoxy, thiol, thioalkyl, halo, COR^4 , CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, SO_3R^4 , PO_3R^4 , CHO, CN, or NO_2 ; and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 5 21. A compound of Claim 20 wherein W is NH, and R^8 and R^9 both are hydrogen.
22. A compound of Claim 21 wherein R^1 is phenyl or substituted phenyl.
23. A compound according to Claim 22 which is:
- 10 Ethyl 3-(4-Ethylamino-2-phenylamino-pyrimidin-5-yl)acrylate;
Ethyl 3-(4-Amino-2-phenylamino-pyrimidin-5-yl)acrylate;
3-(4-Ethylamino-2-phenylamino-pyrimidin-5-yl)propionic acid
ethyl ester;
- 15 3-(4-Ethylamino-2-phenylamino-pyrimidin-5-yl)acrylonitrile; and
3-(4-Ethylamino-2-phenylamino-pyrimidin-5-yl)-but-2-enoic acid
ethyl ester.
24. A compound of Claim 20 wherein W is S, SO, or SO_2 .
25. A compound according to Claim 24 which is:
- 20 Ethyl 3-(4-Amino-2-methanesulfanyl-pyrimidin-5-yl)acrylate;
Ethyl 3-(4-Ethylamino-2-methanesulfanyl-pyrimidin-5-yl)acrylate;
Ethyl 3-(4-Methylamino-2-methanesulfanyl-pyrimidin-
5-yl)acrylate;
- 25 3-(4-Methylamino-2-methanesulfanyl-pyrimidin-5-yl)-acrylonitrile;
Ethyl 3-(4-Cyclopentylamino-2-methanesulfanyl-pyrimidin-
5-yl)acrylate;
- 3-(4-Cyclohexylamino-2-methanesulfanyl-pyrimidin-5-yl)-acrylic
acid ethyl ester;



DA
Novedad
678
903

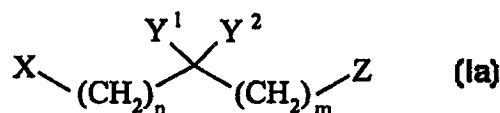
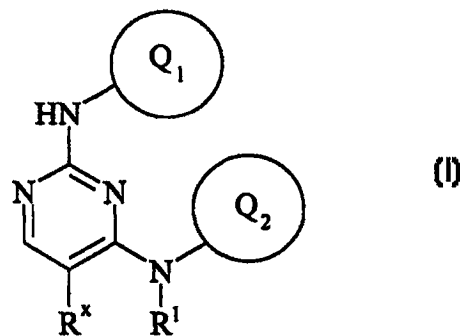
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07D 239/48, 401/12, 239/50, A61K 31/505, A61P 35/00	A1	(11) International Publication Number: WO 00/39101 (43) International Publication Date: 6 July 2000 (06.07.00)
(21) International Application Number: PCT/GB99/04325 (22) International Filing Date: 20 December 1999 (20.12.99) (30) Priority Data: 9828511.7 24 December 1998 (24.12.98) GB (71) Applicant (for all designated States except US): AS-TRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BRADBURY, Robert, Hugh [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). BREAUULT, Gloria, Anne [US/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). JEWS-BURY, Philip, John [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). PEASE, Janet, Elizabeth [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). (74) Agent: BRYANT, Tracey; AstraZeneca UK Limited, Global Intellectual Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>

(54) Title: PYRIMIDINE COMPOUNDS

(57) Abstract

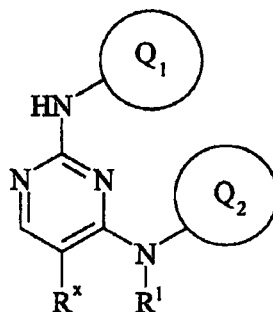
A pyrimidine derivative of formula (I); wherein: R¹ is an optional substituent as defined within; R^x is selected from halo, hydroxy, nitro, amino, cyano, mercapto, carboxy, sulphonyl, formamido, ureido or carbamoyl or a group of formula (Ib): A-B-C- as defined within; Q₁ and Q₂ are independently selected from aryl, a 5- or 6-membered monocyclic moiety; and a 9- or 10-membered bicyclic heterocyclic moiety; and one or both of Q₁ and Q₂ bears on any available carbon atom one substituent of formula (Ia) as defined within; and Q₁ and Q₂ are optionally further substituted; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof; and useful as anti-cancer agents; and processes for their manufacture and pharmaceutical compositions containing them are described.



CLAIMS

What we claim is:

1. A pyrimidine derivative of the formula (I):

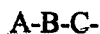


(I)

wherein:

- R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl [optionally substituted by one or two substituents independently selected from halo, amino, C_{1-4} alkylamino, di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino, hydroxy, cyano, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, carbamoyl, $-NHCOC_{1-4}$ alkyl, trifluoromethyl, phenylthio, phenoxy, pyridyl, morpholino], benzyl, 2-phenylethyl, C_{3-5} alkenyl [optionally substituted by up to three halo substituents, or by one trifluoromethyl substituent, or one phenyl substituent], *N*-phthalimido- C_{1-4} alkyl, C_{3-5} alkynyl [optionally substituted by one phenyl substituent] and C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl;
- 15 wherein any phenyl or benzyl group in R^1 is optionally substituted by up to three substituents independently selected from halo, hydroxy, nitro, amino, C_{1-3} alkylamino, di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino, cyano, trifluoromethyl, C_{1-3} alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from halo, cyano, amino, C_{1-3} alkylamino, di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino, hydroxy and trifluoromethyl], C_{3-5} alkenyl [optionally substituted by up to three halo substituents, or by one trifluoromethyl substituent], C_{3-5} alkynyl, C_{1-3} alkoxy, mercapto, C_{1-3} alkylthio, carboxy, 20 C_{1-3} alkoxycarbonyl;

R^x is selected from halo, hydroxy, nitro, amino, cyano, mercapto, carboxy, sulphamoyl, formamido, ureido or carbamoyl or a group of formula (Ib):



(Ib)

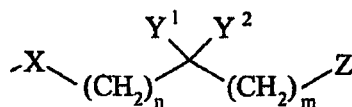
wherein:

- A is C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, phenyl, heterocycle or heteroaryl, wherein said C₁₋₆alkyl, C₃₋₆alkenyl and C₃₋₆alkynyl are optionally substituted by one or more substituents selected from halo, nitro, cyano, amino, hydroxy, mercapto, carboxy, formamido, ureido, C₁₋₃alkylamino, di-(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₃alkoxy, trifluoromethyl, C₃₋₈cycloalkyl, phenyl, heterocycle or heteroaryl; wherein any phenyl, C₃₋₈cycloalkyl, heterocycle or heteroaryl may be optionally substituted by one or more halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, formamido, ureido, sulphamoyl, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkanoyloxy, C₁₋₄alkylamino, di-(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkanoylamino,
- 5 C₃₋₈cycloalkyl, phenyl, heterocycle or heteroaryl; wherein any phenyl, C₃₋₈cycloalkyl, heterocycle or heteroaryl may be optionally substituted by one or more halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, formamido, ureido, sulphamoyl, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkanoyloxy, C₁₋₄alkylamino, di-(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkanoylamino,
- 10 N-C₁₋₄alkylcarbamoyl, N,N-di-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, C₁₋₄alkylthio, C₁₋₄alkylsulphinyl, C₁₋₄alkylsulphonyl and C₁₋₄alkoxycarbonyl;

B is -O-, -S-, -C(O)-, -NH-, -N(C₁₋₄alkyl)-, -C(O)NH-, -C(O)N(C₁₋₄alkyl)-, -NHC(O)-, -N(C₁₋₄alkyl)C(O)- or B is a direct bond;

C is C₁₋₄alkylene or a direct bond;

- 15 Q₁ and Q₂ are independently selected from aryl, a 5- or 6-membered monocyclic moiety (linked via a ring carbon atom and containing one to three heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur); and a 9- or 10-membered bicyclic heterocyclic moiety (linked via a ring carbon atom and containing one or two nitrogen heteroatoms and optionally containing a further one or two heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and
- 20 sulphur);
- and one or both of Q₁ and Q₂ bears on any available carbon atom one substituent of the formula (Ia) and Q₂ may optionally bear on any available carbon atom further substituents of the formula (Ia):



(Ia)

[provided that when present in Q₁ the substituent of formula (Ia) is not adjacent to the -NH-link];

wherein:

- X is -CH₂-, -O-, -NH-, -NR^y- or -S- [wherein R^y is C₁₋₄alkyl, optionally substituted by
- 30 one substituent selected from halo, amino, cyano, C₁₋₄alkoxy or hydroxy];

204
706

- 125 -

Y^1 is H, C_{1-4} alkyl or as defined for Z;

Y^2 is H or C_{1-4} alkyl;

Z is R^aO- , R^bR^cN- , R^dS- , $R^eR^fNNR^g-$, a nitrogen linked heteroaryl or a nitrogen linked heterocycle [wherein said heterocycle is optionally substituted on a ring carbon or a ring nitrogen by C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkanoyl] wherein R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f and R^g are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl, and wherein said C_{1-4} alkyl and C_{2-4} alkenyl are optionally substituted by one or more phenyl;

n is 1, 2 or 3;

m is 1, 2 or 3;

- 10 and Q_1 may optionally bear on any available carbon atom up to four substituents independently selected from halo, thio, nitro, carboxy, cyano, C_{2-4} alkenyl [optionally substituted by up to three halo substituents, or by one trifluoromethyl substituent], C_{2-4} alkynyl, C_{1-3} alkanoyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkyl, hydroxy- C_{1-3} alkyl, fluoro- C_{1-4} alkyl, amino- C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkylamino- C_{1-3} alkyl, di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino- C_{1-3} alkyl, cyano- C_{1-4} alkyl,
- 15 C_{2-4} alkanoyloxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-3} alkyl, carboxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl- C_{1-4} alkyl, carbamoyl- C_{1-4} alkyl, N - C_{1-4} alkylcarbamoyl- C_{1-4} alkyl, N,N -di- $(C_{1-4}$ alkyl)-carbamoyl- C_{1-4} alkyl, pyrrolidin-1-yl- C_{1-3} alkyl, piperidino- C_{1-3} alkyl, piperazin-1-yl- C_{1-3} alkyl, morpholino- C_{1-3} alkyl, thiomorpholino- C_{1-3} alkyl, imidazo-1-yl- C_{1-3} alkyl, piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, C_{1-4} alkylthio,
- 20 C_{1-4} alkylsulphinyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, hydroxy C_{2-4} alkylthio, hydroxy C_{2-4} alkylsulphinyl, hydroxy C_{2-4} alkylsulphonyl, ureido, N -(C_{1-4} alkyl)ureido, N',N' -di- $(C_{1-4}$ alkyl)ureido, N' -(C_{1-4} alkyl)- N -(C_{1-4} alkyl)ureido, N',N' -di- $(C_{1-4}$ alkyl)- N -(C_{1-4} alkyl)ureido, carbamoyl, N -(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N -di- $(C_{1-4}$ alkyl)carbamoyl, amino, C_{1-4} alkylamino, di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino, C_{2-4} alkanoylamino, sulphamoyl, N -(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl,
- 25 N,N -di- $(C_{1-4}$ alkyl)sulphamoyl;
- and also independently, or where appropriate in addition to, the above substituents, Q_1 may optionally bear on any available carbon atom up to two further substituents independently selected from C_{3-8} cycloalkyl, phenyl- C_{1-4} alkyl, phenyl- C_{1-4} alkoxy, phenylthio, phenyl, naphthyl, benzoyl, benzimidazol-2-yl, phenoxy and a 5- or 6-membered aromatic heterocycle
- 30 (linked via a ring carbon atom and containing one to three heteroatoms independently selected from oxygen, sulphur and nitrogen); wherein said naphthyl, phenyl, benzoyl, phenoxy, 5- or

6-membered aromatic heterocyclic substituents and the phenyl group in said phenyl-C₁₋₄alkyl, phenylthio and phenyl-C₁₋₄alkoxy substituents may optionally bear up to five substituents independently selected from halo, C₁₋₄alkyl and C₁₋₄alkoxy;

and Q₂ may optionally bear on any available carbon atom up to four substituents

- 5 independently selected from halo, hydroxy, thio, nitro, carboxy, cyano, C₂₋₄alkenyl [optionally substituted by up to three halo substituents, or by one trifluoromethyl substituent], C₂₋₄alkynyl, C₁₋₃alkanoyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkyl, hydroxy-C₁₋₃alkyl, fluoro-C₁₋₄alkyl, amino-C₁₋₃alkyl, C₁₋₄alkylamino-C₁₋₃alkyl, di-(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₃alkyl, cyano-C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkanoyloxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₃alkyl, carboxy-C₁₋₄alkyl,
- 10 C₁₋₄alkoxycarbonyl-C₁₋₄alkyl, carbamoyl-C₁₋₄alkyl, *N*-C₁₋₄alkylcarbamoyl-C₁₋₄alkyl, *N,N*-di-(C₁₋₄alkyl)-carbamoyl-C₁₋₄alkyl, pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃alkyl, piperidino-C₁₋₃alkyl, piperazin-1-yl-C₁₋₃alkyl, morpholino-C₁₋₃alkyl, thiomorpholino-C₁₋₃alkyl, imidazo-1-yl-C₁₋₃alkyl, piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, C₁₋₄alkoxy, cyano-C₁₋₄alkoxy, carbamoyl-C₁₋₄alkoxy, *N*-C₁₋₄alkylcarbamoyl-C₁₋₄alkoxy,
- 15 *N,N*-di-(C₁₋₄alkyl)-carbamoyl-C₁₋₄alkoxy, 2-aminoethoxy, 2-C₁₋₄alkylaminoethoxy, 2-di-(C₁₋₄alkyl)aminoethoxy, C₁₋₄alkoxycarbonyl-C₁₋₄alkoxy, halo-C₁₋₄alkoxy, 2-hydroxyethoxy, C₂₋₄alkanoyloxy-C₂₋₄alkoxy, 2-C₁₋₄alkoxyethoxy, carboxy-C₁₋₄alkoxy, 2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy, 2-piperidino-ethoxy, 2-piperazin-1-yl-ethoxy, 2-morpholino-ethoxy, 2-thiomorpholino-ethoxy, 2-imidazo-1-yl-ethoxy, C₃₋₅alkenyloxy, C₃₋₅alkynyloxy,
- 20 C₁₋₄alkylthio, C₁₋₄alkylsulphinyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, hydroxyC₂₋₄alkylthio, hydroxyC₂₋₄alkylsulphinyl, hydroxyC₂₋₄alkylsulphonyl, ureido, *N*-(C₁₋₄alkyl)ureido, *N',N'*-di-(C₁₋₄alkyl)ureido, *N'*-(C₁₋₄alkyl)-*N*-(C₁₋₄alkyl)ureido, *N',N'*-di-(C₁₋₄alkyl)-*N*-(C₁₋₄alkyl)ureido, carbamoyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, *N,N*-di-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, amino, C₁₋₄alkylamino, di-(C₁₋₄alkyl)amino, C₂₋₄alkanoylamino,
- 25 sulphamoyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl, *N,N*-di-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl, and also independently, or where appropriate in addition to, the above optional substituents, Q₂ may optionally bear on any available carbon atom up to two further substituents independently selected from C₃₋₈cycloalkyl, phenyl-C₁₋₄alkyl, phenyl-C₁₋₄alkoxy, phenylthio, phenyl, naphthyl, benzoyl, phenoxy, benzimidazol-2-yl, and a 5- or 6-membered aromatic
- 30 heterocycle (linked via a ring carbon atom and containing one to three heteroatoms independently selected from oxygen, sulphur and nitrogen); wherein said naphthyl, phenyl,

benzoyl, phenoxy, 5- or 6-membered aromatic heterocyclic substituents and the phenyl group in said phenyl-C₁₋₄alkyl, phenylthio and phenyl-C₁₋₄alkoxy substituents may optionally bear one or two substituents independently selected from halo, C₁₋₄alkyl and C₁₋₄alkoxy; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

5

2. A pyrimidine derivative according to claim 1 wherein R¹ is hydrogen, methyl, -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH=CHBr, -CH₂CH=CHPh; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

- 10 3. A pyrimidine derivative according to claims 1 or 2 wherein R^x is selected from fluoro, chloro, bromo, nitro, amino, cyano, carboxy, methyl, methoxy, ethoxy, ethoxymethyl, vinyl, allyloxymethyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethoxymethyl, 4-hydroxybutoxymethyl, dimethylaminomethyl, diethylaminomethyl, ureidomethyl, formamidomethyl, methylaminomethyl, isopropylaminocarbonyl, phenyl, benzyl, phenethyl, benzoylamino,
- 15 4-phenylbutyryl, 2-phenylvinyl (optionally substituted by fluoro), benzyloxymethyl, cyclohexyloxymethyl, 3-cyclopentylpropionyl, morpholino, furyl, imidazolylmethyl, isoxazolylloxymethyl (optionally substituted by methyl), quinolinylaminomethyl, benzothienylaminomethyl, pyrazolylaminomethyl, isoxazolylaminomethyl, thiazolylthiomethyl and tetrazolylthiomethyl; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo*
- 20 hydrolysable ester thereof.

4. A pyrimidine derivative according to any one of claims 1 to 3 wherein Q₁ and Q₂ are selected from phenyl, pyridyl, indanyl, indazolyl, indolyl, quinolyl, pyrazolyl or thiazolyl; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

25

5. A pyrimidine derivative according to any one of claims 1 to 4 wherein the substituent of formula (Ia) is 3-amino-2-hydroxypropoxy, 3-methylamino-2-hydroxypropoxy, 3-dimethylaminopropoxy, 3-dimethylamino-2-hydroxypropoxy, 3-ethylamino-2-hydroxypropoxy, 3-diethylaminopropoxy, 3-isopropylaminopropoxy,
- 30 3-isopropylamino-2-hydroxypropoxy, 3-isopropylamino-2-hydroxy-2-methylpropoxy, 3-isobutylamino-2-hydroxypropoxy, 3-*t*-butylamino-2-hydroxypropoxy,

709
~~704~~

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
J. IAN RAISBECK
Apoderado

ASUNTO	Radicación	03-112613
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	28- 11328

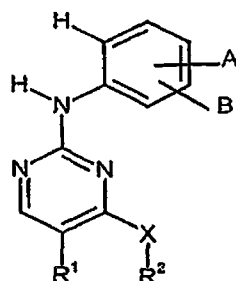
Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 139 a 321 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 604 a 626 como se radicó inicialmente
Folios 664 a 681 como se radicó inicialmente
- 1.3. Dibujos: Folio 627 como se radicó inicialmente
- 1.4. Prioridad: Folios: 372 a 432
29 de Mayo de 2001, Alemania, DE 10127581.1
- 1.5. Respuesta del solicitante Folios: 652 a 662

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **"PIRIMIDINAS INHIBIDORAS DE CDK, SU PREPARACIÓN Y USO COMO MEDICAMENTOS"**
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en obtener compuestos derivados de la pirimidina según fórmula general I con propiedades inhibitoras de las quinasas, dependientes de ciclina, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9, y de la quinasa de síntesis de glicógeno (GSK-3 β); sus medicamentos y sus usos.



Fórmula General I

Reivindicaciones 1-5: Compuestos
Reivindicaciones 6: Productos farmacéuticos
Reivindicaciones 7-8: Medicamento

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener compuestos derivados de la pirimidina, los cuales poseen efecto inhibitorio sobre las quinasas dependientes de ciclina (CDK) en cantidades nanomoleculares, los cuales ofrecen mayor efectividad en comparación con los conocidos previamente en el estado de la técnica, como por ejemplo Olomoucín y Roscovitín.

Los compuestos derivados de pirimidina presentados en esta solicitud, se usan para el tratamiento de diferentes enfermedades como por ejemplo cáncer, tumores sólidos y leucemia, y enfermedades autoinmunes entre otros.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio, el solicitante proporciona compuestos derivados de la pirimidina según fórmula general I, sus medicamentos y sus usos

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC.):** A61K 31/505, A61K 31/506, C07D 239/48, C07D 239/47, 239/34, 239/42

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- No se encuentran sustentados todos los compuestos en los ejemplos de la descripción y su comparación con los previamente divulgados en el estado de la técnica y presenten por lo tanto su efecto superior.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Los radicales R^1 correspondientes a nitro, COR^5 , OCF_3 , SCF_3 o SO_2CF_3 no se encuentran sustentados en los ejemplos de la descripción. R^5 sólo se encuentra sustentado cuando corresponde a alquilo- C_1-C_6 .
- El radical R^2 de la reivindicación 1 al referirse a arilo y heteroarilo se encuentra de forma general y amplia.
- No se encuentran sustentados compuestos en los ejemplos cuando X y R^2 forman un anillo
- En general, no todas las sustituciones realizadas en los compuestos se encuentran sustentadas en los ejemplos.
- La reivindicación 6 se encuentra caracterizada por el compuesto y no por los elementos característicos de un producto farmacéutico
- La reivindicación 8 se encuentra caracterizada por el método de tratamiento.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: **29/05/2001**, se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

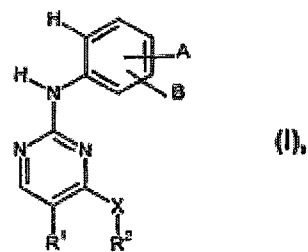
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	DE 4029650	"2-anilino-pyrimidine, verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltene Mittel und ihre verwendung als fungizide"	26/03/1992
D2	JP 3127790	"N-(1H-Tetrazol-5-yl)-2-anilino-5-pyrimidinecarboxamides and synthetic intermediate therefor"	30/05/1991
D3	WO 98/33798	"Pyrido [2,3-D] pyrimidines and 4-aminopyrimidines as inhibitors of cellular proliferation"	06/08/1998
D4	WO 00/39101	"Pyrimidine compounds"	06/07/2000

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Novedad (artículo 16 D486)

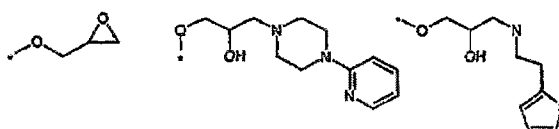
Estructura química

La reivindicación 1 se refiere a compuestos de fórmula general I:



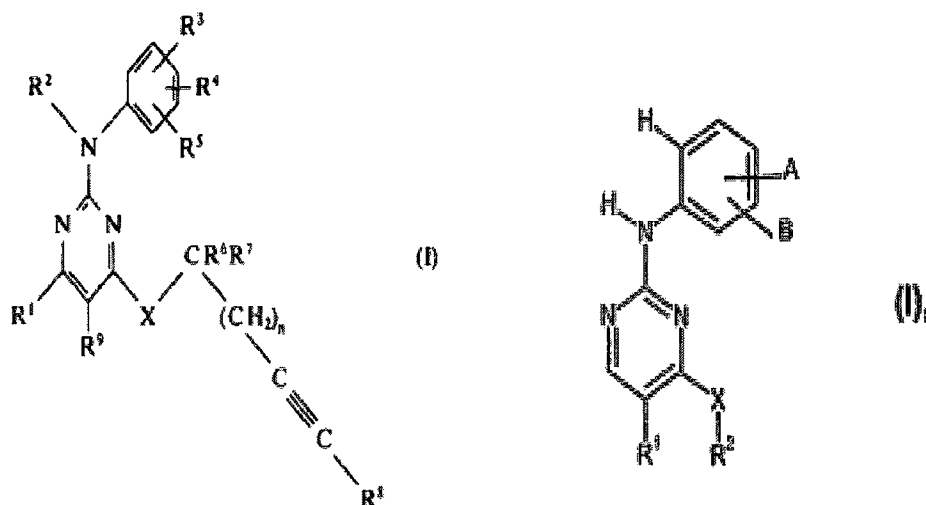
Donde

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, nitro o es el grupo -COR⁵, -OCF₃, -(CH₂)_nR⁵, -S-CF₃ o -SO₂CF₃
R² es alquilo-C₁-C₁₀, alquenilo-C₂-C₁₀, alquinilo-C₂-C₁₀ o cicloalquilo-C₃-C₁₀ o es alquilo-C₁-C₁₀, alquenilo-C₂-C₁₀, alquinilo-C₂-C₁₀ o cicloalquilo-C₃-C₁₀ mono o poli sustituido de manera igual o diferente por hidroxilo, halógeno, C₁-C₆-alcoxi entre otros y el propio fenilo, cicloalquilo-C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo entre otros.
X es oxígeno o es el grupo -NH-, -N(C₁-C₃-alquilo) o es -OC₃-C₁₀-cicloalquilo, el cual puede estar mono o polisustituido, de manera igual o diferente por un heteroátomo o **X y R²** forman juntos un anillo cicloalquilo-C₃-C₁₀ que opcionalmente puede contener uno o varios heteroátomos y opcionalmente puede estar sustituido por hidroxilo, alquilo-C₁-C₆ entre otros
A y B son en caso independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, alquilo-C₁-C₃, C₁-C₆-alcoxi o son el grupo -SR⁷ entre otros, son:



A y B forman juntos un anillo de cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar interrumpido en el anillo opcionalmente por uno o varios átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y/o por uno o varios grupos CO o SO₂ y/o puede contener una o varias uniones dobles en el anillo entre otros
n es 0-6

D1 (DE 4029650) enseña previamente compuestos 2-anilino pirimidina de fórmula (I):



D1

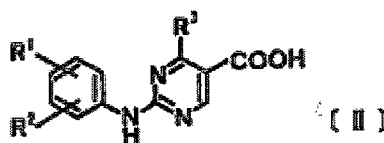
Solicitud

Al realizar los reemplazos cuando: (Ver reivindicación 1, folio 685, líneas 46-66 folio 686, líneas 39-40 y folio 687, líneas 31-35-D1)

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵ son hidrógenos ó R³, R⁴ o R⁵ son hidrógeno, hidroxí, (C₁-C₄)alquilo entre otros
- R⁹ es halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxí-(C₁-C₄)-alquilo entre otros.
- X es oxígeno o nitrógeno

De acuerdo con lo anteriormente descrito, se obtienen las estructuras químicas de la solicitud presentada, por lo tanto los compuestos no son novedosos.

D2 (JP3-127790) divulga compuestos con la estructura química:

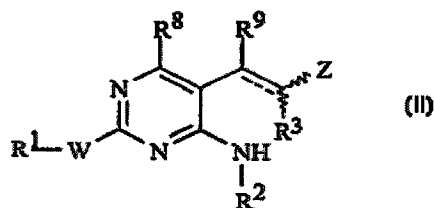


Al realizar los reemplazos sugeridos en los compuestos 113 a 128 y 135, se obtienen las estructuras químicas de los compuestos de la solicitud presentada, careciendo por lo tanto de novedad. (Ver página 847, columna 24 y 25, folio 690-D2)

D3 (WO 98/33798) divulga previamente compuestos pirido[2,3-D]pirimidinas y 4-aminopirimidinas como inhibidores de la proliferación celular tales como cáncer y

restenosis, con las fórmulas químicas (I) y (II) (Ver resumen).

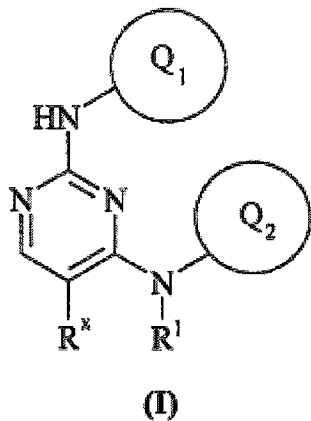
La fórmula (II) en D3 es (Ver resumen, reivindicación 20, página 164, líneas 21-25, página 165, líneas 1-27, página 166, líneas 1-4):



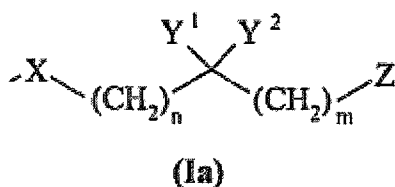
Donde **R¹** incluye un fenilo o un fenilo sustituido
W es NH, S, SO₂ entre otros
R³, R⁸, R⁹ pueden ser **hidrógenos**
Z es COOR⁷, CN, CHO, CH₂OR⁷ o COR⁷ entre otros y **R⁷** puede ser **hidrógeno**
R² consiste en **C₁-C₁₀ alquilo**, **C₃-C₁₀ cicloalquilo**, **C₂-₁₀ alquenilo** y **C₂-C₁₀ alquinilo** y se encuentran opcionalmente sustituidos con **hidroxi**, **halo**, **alcoxi** entre otros.

Al realizar los reemplazos anteriormente mencionados se obtienen los compuestos de la solicitud presentada, por lo tanto no se consideran nuevos.

D4 (WO 00/39101) enseña previamente compuestos de fórmula:



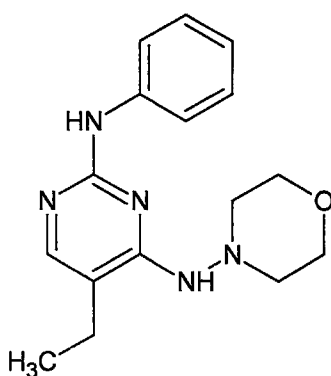
Donde (Ver página 123-127-D1)
R¹ es seleccionado de **hidrógeno**, **C₁-6alquilo**, opcionalmente sustituido
R^x es seleccionado de **halo**, **hidroxi**, **nitro**, **amino**, **ciano**, **mercapto**, **carboxi** entre otros o un grupo de la fórmula (Ib) **A-B-C**, donde **A** es **C₁-6alquilo**, **C₂-6alquenilo**, **C₂-6alquinilo**, **C₃-8 cicloalquilo**, **fenilo**, **heterociclo** entre otros; donde **C₁-6alquilo**, **C₂-6alquenilo**, **C₂-6alquinilo**, puede estar opcionalmente sustituido por uno o más **halo**, **nitro**, **ciano**, **hidroxi**, **trifluorometilo**, **trifluorometoxi**, **amino**, **carboxi**, **carbamoil**, **mercapto**, **formamido**, **C₃-8 cicloalquilo** entre otros.
B es o, S entre otros o **B** es un **enlace directo**
C es **C₁-4 alquilenilo** o un **enlace directo**
Q₁ y **Q₂** son independientemente seleccionados de **arilo**, una entidad monocíclica de 5 o 6 miembros entre otros y **Q₁** y **Q₂** puede tener un sustituyente de fórmula la



Q₁ puede estar opcionalmente sustituido hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados da **halo, tio, nitro, carboxi, ciano** entre otros

Y Q₂ puede estar opcionalmente sustituido hasta 4 sustituyentes

Al realizar los reemplazos planteados en la solicitud presentada se encuentran las siguientes estructuras químicas equivalentes:



D4 y solicitud presentada

Por lo tanto los compuestos de la solicitud presentada con los reemplazos sugeridos anteriormente no se consideran novedosos.

5.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

En **D3** y **D4** ya se encontraba sugerida la estructura planteada como grupo farmacofórico para el tratamiento del cáncer actuando sobre las quinasas dependientes de ciclina (CDK). El solicitante varía los diferentes sustituyentes en el campo de la química orgánica en la molécula, encontrándose como productos alternos a los previamente divulgados, sin presentar su efecto superior e inesperado.

En los estudios presentados según folios 314 a 321 de la solicitud presentada, no se observa el efecto superior de los compuestos de la solicitud presentada; por ejemplo el compuesto de comparación es **roscovitine** cuyo resultado de IC₅₀ CDK2/CyE es de **1500nM**, mientras que para los compuestos **98, 85, 42** se reportan valores de IC₅₀ CDK2/CyE de **2000nM**, lo cual significa que se requiere mayor concentración media requerida para el efecto farmacológico con los compuestos de la solicitud presentada que con el previamente divulgado en el estado de la técnica.

El Problema Técnico Objetivo fundamental el cual es “**la necesidad de obtener compuestos derivados de la pirimidina, los cuales poseen efecto inhibitorio sobre las quinasas dependientes de ciclina (CDK) en cantidades nanomoleculares, los cuales ofrecen mayor efectividad en comparación con los conocidos previamente en el estado de la técnica, como por ejemplo Olomoucín y Roscovitín**”, no queda plenamente resuelto con las estructuras químicas de la solicitud presentada, pues es evidente para el experto en la materia que con los documentos **D3** y **D4** se obtendrían los compuestos de la solicitud presentada como compuestos alternos, por lo tanto carece de nivel inventivo.

715
710

De manera tal que los compuestos de la solicitud presentada, sus intermediarios y sus medicamentos carecen de nivel inventivo.

6. Conclusión:

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

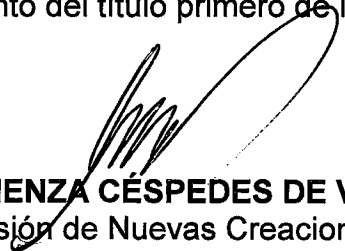
N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	DE 4029650	1-8	Novedad
D2	JP 3127790	1-8	Novedad
D3	WO 98/33798	1-8	Novedad Nivel Inventivo
D4	WO 00/39101	1-8	Novedad Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Las reivindicaciones de la solicitud presentada deben encontrarse sustentadas en la descripción de acuerdo con el artículo 30 de la D486.
- El solicitante debe presentar los datos comparativos con los previamente divulgados en el estado de la técnica de forma tal que se evidencie el efecto superior de los cambios estructurales de los compuestos que pretende proteger a partir del núcleo de **N-fenilpirimidin-2-amina**, el cual ya se encontraba previamente divulgado en **D3** y **D4** con actividad sobre CDKs

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.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
05 SET. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 02131	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
-----------------------------------	--

716

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,
J. IAN RAISBECK
Abogado

ASUNTO	Radicación	03-112613
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	11329
	Folios	01

Como resultado del examen de búsqueda de anterioridades y con fundamento en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. SOLICITUD DE SUMINISTRO DE INFORMACIÓN

Como consecuencia de la búsqueda de anterioridades de materia relacionada con la de la presente invención, se determinó que existen en el estado de la técnica los siguientes documentos, que eventualmente afectarían los requisitos de patentabilidad de esta solicitud:

- ***Boschelli et al, Journal of medicinal Chemistry (1998), 41(22), 4365-4377***
- ***Curd et al, Journal of the Chemical Society (1946), 378-84***
- ***Sprague et al, Journal of the Chemical Society (1936), 58:423-6***
- ***Naito et al, Chem. Pharm. Bull, Vol 6, 1958, páginas 338-341***

Siendo que las publicaciones referenciadas hacen parte del resultado del examen de búsqueda realizado para la solicitud WO equivalente a esta solicitud colombiana aquí estudiada, y no siendo viable la consecución de dichos artículos por este despacho, se requiere que el solicitante, en virtud de lo establecido en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina dentro del término de tres meses contados, a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación; proporcione las publicaciones completas, con lo que podrá realizarse un análisis absoluto de la patentabilidad de la invención correspondiente a la presente solicitud.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 05 SET. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 02131	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
-----------------------------------	--