SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

UIiIifflHllAhIllhIIHRIIIIllll
No. 04-076194- -00007-0000
Fecha: 2008-07-28 1450:29 Dep. 2020 NUECREACIONI Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 120

2707/P

SUPERINTENDENCLA DE INDUSTRIA Y COMERCLO
DIVISION DE NTJEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 04.076.194
Solicitud de patente a nombre de NOVARTIS AG

Yo, JIIVIENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG domiciliada en Basika, Suiza solicitante de la patente de la referencia, en respuesta a! oficio No. 3980 notificado por fijación en lista ci 14 de marzo de 2008, relacionado con ci concepto tØcnico de fondo No. 114, cuyo termino fue prorrogado mediante escrito radicado el 13 de junio de 2008, me permito manifestac

1. Con fundamento en la facukad que confiere ci artIculo 34 de la Decision
486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trÆmite,presento junto con este memorial un nuevo capItulo reivindicatorio en ci cual se realizan las siguientes modificaciones.

1.1 Se corrige ci capftulo reivindicatorio para definir aun ma’s las caracterIsticas
de los procesos reivindicados.

1.2 Se corrige ci capItulo reivindicatorio para eliminar las reivindicaciones de
uso.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplian de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud yse realizaron con ci Ænimode superar las objeciones de ciaridad, unidad de invención ypatentabilidad pianteadas por el examinador en su concepto tØcnico.

Pam este efecto, me permito acompafiar ci recibo de pago No. 08-53,978 con ci cual queda cubierta Li tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su capftuio reivindicatorio.

2707/P

km

Upji-.r,, AsccLuios
luteiketual Prapeity

2. Solicitud Divisional

Con fundamento en la facukad que confiere el artIculo 36 de la Decision 486 al solicitante pam dividir en dos o ma’s solicitudes fraccionarias, en cualquier momento del trÆmite, me permitopresentac

2.1 La patente divisional titulada: PROCESO PARA LA OBTENCION DE
DERIVADOS DE N-FENIL-2-PIRIMIDIN-AMLNA, cuya memona descriptiva y resumen corresponden a las mismas de la solicitud como fueron originalmente presentadas y con un nuevo capItulo reivindicatorio que consta de 10 reivindicaciones, la cuales corresponden a las reivindicaciones 5, 6 y8 a 14 de la solicitud original.

2.2 La patente divisional titulada: DERIVADOS DE N-FENIL-2-PIRIMIDIN-
AMINA, cuya memoria descriptiva y resumen corresponden a las mismas de la solicitud como fueron originalmente presentadas y con un nuevo capftulo reivindicatorio que consta de 2 reivindicaciones, cuya materia se encuentra sustentada por lo divulgado en la pÆgina 15 de la descripción como se presentó originalmente.

Pam este efecto acompano la siguiente documentación:

a) Solicitudes y capftulos reivindicatorios correspondientes, Ia memoria
descriptiva que explica, ilustra y sustenta las reivindicaciones se encuentra en el expediente No. 04.076.194.

b) Recibos de pago Nos. 08-54,007 del 8 de julio de 2008 y 08-59,025 del 23
de julio de 2008.

2.2 Teniendo en cuenta lo establecido en el artIculo 36 de la Decision 486,
ruego a ese despacho tener en cuenta que la solicitud divisional que ahora presento se beneficia de la fecha de presentación de prioridad de la solicitud inicial, es decir, el 7 de febrero de 2002.

2.3 De otra parte, me permito manifestar que las solicitudes divisionales no
involucran ampliación alguna de la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2707/P 2..

. 7

rd

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I

A4
A3

I

A3 0 R1

en donde

Ri, R2, R4 y R5 son independientemente hidrOgeno; ciano; aiquilo inferior; aiquilo inferior sustituido con hidroxi o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, esterificado
o eterificado; alcoxilo inferior; amino libre, aiquilado o acilado; mono- o di- aiquilamino
inferior; alcanoilamino inferior;
benzoilamino; carboxilo libre o esterificado; alcoxicarbonilo inferior o halógeno;
R3 es (4-metil-piperazinil)-metilo;V
y uno de los radicales R6, R7 y R8 es halOgeno, NH2, NO2, NHC(0)CF3, NHC(0)CH3, o NHC(NH)HN2 y
los otros dos radicales son hidrOgeno, aiquilo inferior, aiquilo inferior fluorinado, bencilo
o fenilo;
o una sal o cristal del mismo

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación
1 en dodne R6 es halOgeno, NH2, NO2, NHC(0)CH31 NHC(0)CH3 o NHC(NH)NH2, Ri es metilo y R8 es hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn
2 en donde R6 es Br o NHC(NH)NH2.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquier

11

4X Q6r

(19) Canadian 101 Intellectual Property

Office de la Proprl,t,11
Intellectuelle CA 2 093 203 (13)’ C
Office du Canada (40) 26.11.2002

An Agency of
Industry Canada

Un organisms
d’lndustrte Canada

(43)
(45)

04.10.1993
26.11.2002

(12)

(21) 2 093 203

(22) 01.04.1993

(30) 1083/92.1 ’CM 03.04.1992

(73)
NOVARTIS AG

Uchstrasse 36 CH-4066 BASEL XX (CH).

(51) Int CL’: COlD 401104, C07D 401/14, COlD 409/14, COlD 413/14,
A6IK31/505;A6IK 31/535

I.ZIMMERMANN, JURG (CM).

(74)
FETHERSTONHAUGH & Co.

(54) DERIVES PYRIMIDINE ET PROCEDES POUR LEUR PREPARATION
(54) PYRIMIDINE DERIVATIVES AND PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF

(57)
There are described N-phenyl-2-pyrlmldine-
amine derivatives of formula I <1MG’ wherein RI Is

pyrazinyl, 1 -methyl-1H pyrrolyl, amino- or amino-lower
alkylasubstituted phenyl wherein the amino group in
each cast Is free, alkylated or acylated, 1H-Indolyl or 1H-hnidazoiyl bonded at a five-membered ring carbon

Pir

atom, or unsubstitut ed or lower alkyl-substituted’ pyridyl bonded at a ring carbon atom and unsubstituted
or substituted at the nitrogen atom by oxygen, R2
and R3 are each independently of the other hydrogen or,
lower alkyl, one or two of the radicals R4. R5, R6, R7
and R8 are each nitro, fluoro- substituted lower alkoxy or a radical of formula II -N(R9)-C(=X)-(Y)n-R10 (II), wherein R9 Is hydrogen or lower alkyl. X is oxo, thlo, imino, N-lower alkyl-ImIno
hydroximlno or 0-lower alkyl- hydrox- Imlno,
oxygen or the group NH, n Is a or I and RIO is an aliphatic radical having at least 5 carbon atoms, or an aromatic, aromatic- allphatic, cycloaliphatic, cycloaliphatic-aliphatic, heterocyclic or heterocyclic. aliphatic radical, and the remaining radicals R4, R5, R6, R7 and R8 are each independently of the others hydrogen, lower alkyl that is unsubstituted or substituted by free or alkylated amino, plperazinyl, piperidinyl, pyrrólidlnylor by morpholinyl, or lower alkanoyl, trlfluoro- methyl, free, etherlfled or esterifed hydroxy, free, alkylated or acylated amino or free or esterifled carboxy. These compounds can be used, for example, in the theraprnraL4ls3

CIL 02093203 2002-03-13

21489-8646(8)

The invention relatesto N-phenyl-2-pyilm10e-amine dedvativee to processes for the preparation thereof, to medicaments comprising those compounds, and to the use thereof In the preparation of pharmaceutical compositions forthe therapeutic treatment of warm-blooded animals.

The Invention relatesto N-phenyl-2-pydmidlne-amine derivatives of formulal

wherein

A, Is pyreZln)4, 1-methyl-1H-pyrroiyl, amino. or amino-lower alk)1-substftuted phenyl
wherein the amino group In each case Is free, dcylated or aq4ated,. lHndolyf or lHlmldazoIyl bonded at a five-membered ring carbon atom, or uneubatituted or lower kyl4ubethutedpyridyt bonded at a ring carbon atom and unsubethuted orsubstituted at the nitrogen atom by oxygen, A2 and A3 are each Independently of the other Of 1OWe sikyl,
one or two of the radicals R4 A1, A1, R7 and Rg are each nitro, fluoro-aubetltuled lower alkoxy or a radical of fomiulail

wherein

A9 Ishydrooea.or lower alkyl,
X Is oxo, thlo, imino, N-lower aflyl4mlno, hydroxirnino or 04ower elkyl-hydroxlmlno,

P. 02093203 2002-05-10

21489-8646(S)

- 2-

Y is oxygen or the group NH,
i)r 1 and
K10 is an aliphatic radical having at least 5 carbon atoms, or an aromatic, aromatic-aliphatic, cycloaliphatic, cycloaliphatic-aliphatic, heterocydlicorheterocydic-
aliphatic radical,
and the remaining radicals R4. R5, R6, K7 and(re each independently of the others hydrogen, lower Okyydm is unsu dwtorsubstituted by free or alkylated amino, piperazinyl, piped y1, pyrrolidinyl or by rnorphoLinyl, or lower ailcanoyl,, thfluoro-methyl, free, etherifled or esterifed hydroxy, free, alkylated or acylated amino or
free or esterifled carboxy,
and to salts ofsuch compounds having at least one salt-forming group.

1 -Methyl-1H-pyrrolyl is preferably 1-methyl-lH-pyrrol-2-yI or 1-methyt-IH-pyrrol-3-yL

Amino- or amino-lower alkyl-substituted phenyl K1 wherein the amino group in each case is free, alkylated or acylated is phenyl substituted in any desired position (ortho, meta or para) wherein an alkylated amino group is preferably mono- or di-lower alkylamino, for example dimethyismino, and the lower alkyl moiety of amino-lower alkyl is preferably linear C1-C3aIkyl, such as especially methyl or ethyl.

1H-Indolyl bonded at a carbon atom ofthe five-membered ring is IH-Indol-2-yI or 1H-indol-3-yL

Unsubsthuted or lower alkyl-subsdtuted pyridyl bonded at a ring carbon atom is lower alkyl-substituted or preferably unsubstituted 2-, 4- or preferably 3pyridyl, for example 3-pyridyl, 2-methyl-3-pyridyl or 4-methyl-3-pyridyL Pyridyl substituted at the nitrogen atom by oxygen is a radical derived from pyridine N-oxide, Le. N-oxido-pyridyL

Fluoro-substituted lower alkoxy Is lower alkoxy carrying at least one, but preferably several, fluoro substituents, especially trifluoromethoxy or 1,1,2,2-tetrafluoro-ethoxy,

When X is oxo, thlo, hnlno, N-lower alkyl-irnino, hydroximino or 0-lower alkyl-hydrox-imino, the p C=X is, In the above order, a radical (>0, C=S, C=N-H, C=N-lower alkyl, C=N-OH or C=N-O-lower alkyl, respectively. X is preferably oxo.

r.Z

CA 02093203 2002-03-13

21489-8646 (S)

- 9-

Preference is given to compounds of formula I wherein
one or two of the radicals R4, R5, R6 A, and P8 are each nitro or a radical of formula II wherein
R9 Is hydrogen or lower alkyl,
X Is oxo, thlo, lmfro, N-lower alkyl-Imino, hydroximino or 0.4ower alkyl-hy&oxlmino,
Y is oxygen or the group NH.
n isOorl and

R10 is an aliphatic radical having at least 5 carbon atoms or an aromatic, aromatic-aliphatic,
cycloaHphatic, cycloallphatic-aliphatic, heterocyclic or heterocyclic-allphatic radical,
and the remaining radicals A4, A5, R8, A, and P8 are each independently of the others hydrogen, lower alkyl that Is unsubstituted or substituted by free or atkylated amino, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl or by morpholinyl, or tower alkanoyt, trifluoromethyt, free,
etherified or esterifled hydroxy, free, alkytated or acylated amino or free or eslerifled
carboxy,
and the remaining substituents are as defined above,
and to salts of such compounds having at least one salt-farming group.

Preference Is given especially to compounds of formula I wherein
A1 Is pyrazinyl, I-methyl-I H.pyrrolyl, amino- or amino-lower alkyl-substituted phenyl
wherein the amino group in each case Is free, alkylated by one or two lower alkyl
radicals or acylated by lower aikanoyt or by benzoyi, I H-indolyl or 1 H-lmldazoiyl bonded
at a five-membered ring carbon atom, or uneubstituted or lower alkyl-substituted pyrtdyi bonded at a ring carbon atom and unsubstituted or substituted at the nitrogen atom by oxygen,
R2 and R3 are each Independently of the other hydrogen or lower alkyl,
one or two of the radicals R4, R5, R8, A7 and R5 are each nitro, fluoro-substituted lower aikoxy or a radical of formula II wherein
Re Is hydrogen or lower alkyl,
X Is oxo, tNo, Imino, N-lower alkyl-imino, hyrlroxlmino or 0-lower alkyl-hydroximino,
V is oxygen or the group NH,
n IsOorl and

A10 Is an aliphatic hydrocarbon radical having 5-22 carbon atoms, aphenyl or naphthyt radical  each of which Is unsubstftuted or substituted by cyano, lower alkyl.

)-p

- 10- 2093203

hydroxy-lower alkyl, amino-lower alkyl. (4-methyl-piperazinyl)-lower alkyl, tn-fluommethyl, hydroxy, lower alkoxy, lower alkanoyioxy, halogen, amino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, lower alkanoylamino, benzoylamino, carboxy or by lower alkoxycarbonyl, or phenyl-lower alkyl wherein the phenyl radical is unsub-stituted or substituted as indicated above, a cycloalkyl or cycloalkenyl radical
having up to 30 carbon atoms, cycloalkyl-lower alkyl or cycloalkenyl-lower alkyl
each having up to 30 carbon atoms in the cycloalkyl or cycloalkenyl moiety, a rnonocyclic radical having 5 or 6 ring Members and 1-3 ring hetero atoms selected
from nitrogen, oxygen and sulfur, to which radical one or two benzene radicals may
be fused, or lower alkyl substituted by such a mónocyclic radical,
and the remaining radicals R4, R5, R, R7 and R8 are each independently of the others hydrogen, lower alkyl that Is unsubstituted or substituted by amino, lower alkyl-
amino, di-lower alkylamino, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl or by morpho-
linyl, or lower alkanoyl, nifluoromethyl, hydroxy, lower alkoxy, lower alkanoyloxy, halogen, amino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, lower alkanoylamino, benzoylaznino, carboxy or lower alkoxycarbonyl,
and to salts ofsuch compounds having at least one salt-forming group.

Special preference is given to compounds of formula I wherein
JR1 is pynidyl bonded at a ring carbon atom and unsubstituted or substituted at the
nitrogen atom by oxygen,

JR2 and R3 are each hydrogen,/ i R4 is hydrogdr lower alkyl,
R5 is hydrogen, ipwer alkyl or fluoro-substituted lower alkoxy,
I R6 is hydrogen,"
JR7 is nitro, fluoro-substituted lower alkoxy or a radical offormula II wherein
R9 is hydrogen,
X isoxo,
n isOand

R10 is an aliphatic hydrocarbon radical having 5-22 carbon atoms, a phenyl radical that
is unsubstituted or substituted by cyano, lower alkyl,
alkyl, lower alkoxy. halogen or by carboxy; a cycloalkyl radical having up to 30
carbon atoms or a monocyclic radical having 5 or 6 ring members and 1-3 sulfur
ring atoms, and

J R8 is hydrogen,
and to pharmaceutically acceptable salts ofsuch compounds having at least one salt-

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization Dq

International Bureau 1111 JUl111111111111111111111110In 1110111

(43) International Publication Date (10) International Publication Number

7 September 2001 (07.09.2001) PCT WO 01/64656 Al

(51) International Patent Classification’: C07D 239/48,
403/12

(21) international Application Number: PC1’IGB01/00829

(22) International Filing Date: 26February 2001 (26.02.2001)

(25) Filing Language:

(26) Publication Language:

(30) Priority Data:
0004887.6

English

English

1 March 2000 (01.03.2000) GB

(71) Applicant (for all designated States except MG US): AS-TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Sodertaije (SE).

(’it) Applicant (for MG only): ASTEAZENECA UK LIM-ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London WIY 6LN (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): PEASE, Elizabeth, Janet [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SKIO 4TG (GB). WILLIAMS, F.mms, Jane (GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). BRADBURY, Robert, Hugh (GB/GB]; Alderley Park, Macclestleld, Cheshire SK10 4TG (GB). PEARSON,

Stuart, Eric (GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield. Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: BRYANT, Tracey; AstraZeneca, Global Intellec-tual Property, P.O. Box 272, Mereside, Alderley Park. Mac-clesfield, Cheshire SKIO 40R (GB).

(81 Designated States (national): AR, AG, AL, AM, AT, AU.. Al BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CR, CN, CR. CU,Cl DR, DK, DM, DZ, ER, ES, Fl, GB, GD, GE, GH, GM, HR, RU, ID, IL, IN, IS, if, KR, KG, ICE KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT. LU, LV, MA. MD, MG, MK, MN, MW, MX. Mi NO, Ni PL, PT, RO, RU. SD, SE. SG, SI. SIC., SL, TI, TM. TR, ’Fr, Ti., UA, UG, US. Ui VN. YU. ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, ICE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, Ti., UG, ZW), Eurasian patent(AM, AZ, BY, KG, ICZ, MD, RU, TI, TM). European patent (AT, BE, CH, CY, DR, DL ES, FL, FR, GB, GR, IE,
IT, LU. MC, NL, PT, SE TR), OAPI patent (SF, BI, CF. CG, CI, CM, GA, ON, OW, ML, MR. NE, SN. TD, TO).

Published:

with internationalsearch report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes andAbbrevlatlor,s"appearing at the begin-
ning ofeach regular issue ofthe PCT Gazette.

(54) Title: 2,4,D1(HETERO-)ARYLAMINO(-OXY)-5-SUBSTITUTED PYRIMIDINES AS ANTINEOPLASTIC AGENTS

- (57) Abstract: Pyiimldine derivatives of formula (1) wherein Qi, Q2, G and are as defined within; and pharmaceutically acceptable salts and in vivo hy-
Q1 drolysable esters thereof are described. Processes for their manufacture, phar-
maceutical compositions and their use as cyciin.dependent serine/threonine hi-

2 HN (I) nase (CDK) and focal adhesion kinase (FAK) Inhibitors are also described.
NN

R’

WO 01/64656
- 2- PcT/GBOI/00829

The present invention is based on the discovery that certain 2,4-pyrimidine compounds surprisingly inhibit the effects of cell cycle kinases showing selectivity for CDK2, CDK4 and CDK6, and also inhibit FAK and thus possess anti-cancer (anti-cell-migration/proliferation and/or apoptotic) properties. Such properties are expected to be ofvalue in the treatment of
5 disease states associated with aberrant cell cycles and cell proliferation such as cancers (solid tumours and leukemias), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi’s sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation,
bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation.
10 According to the invention there is provided a pyrimidine derivative ofthe formula

In

wherein:

(I)

15 Q1 and Q2 are independently selected from aryl or carbon linked heteroaryl; and one of Q1 and Q2 or both of Q1 and Q2 is substituted on a ring carbon by one substituent selected
from N-(C12alkyl)amino, NN-di-(C12alkyl)amino, phenyl, heterocyclic group, phenoxy, heterocyclic group-O-, substituted C12aIkyl, substituted C1.2alkoxy, substituted C12alkoxycarbonyl, substituted N-(C1.2alkyl)amino, substituted C1.2alkoxyC1.2alkyl,
20 substituted C2.4alkenyl and substituted C2aUcynyl; wherein said substituents for C12alkyl, C1.2alkoxy, C12alkoxycarbonyl, N-(C1.2alkyl)amino, C1.2alkoxyC1..2alkyl, C2a&enyl and C24aikynyl are selected from halo, hydroxy, mercapto, nitro, formyl, fonnamido, carboxy, cyano, amino, ureido, carbamoyl, sulphamoyl, C1allcanoyl, C1,4alkoxycarbonyl, phenyl, heterocyclic group, benzoyl, heterocyclic group-C(0)-, C1aIkylS(0) wherein a is 0 to 2, 25 N-(C1alky1)ureido, NN-di-(Calkyl)ureido, 1P-(C1aIkyl)-N-(C1..4aIkyl)ureido, Ndi-(C1.4allcyl)-N-(C1.4allcyl)ureido, N-C,alkylamino, NN-di-(C,4alkyl)amino, N-(C1a1kyI)sulphamoyl, NN-di-(C1alkyl)sulphamoyl, N-C,a]kylcarbamoyl,

where Gis-NR2-;

b) reaction of a pyrimidine of tomüa(IV)

N’N

10 wherein L is a displaceable as4sfined below, with aGoWpod offormula (V)

&NH2

i1I7

and thereafter ifnecessary
i) converting a compound ofthe fbim*4(I) into anotheroonipound ofthe formula (I),
15 ii) removing any protecting groups,
iii) forming a pharmaceutically accqUible salt or in vivo hydiotysabi.ester.
L is a displaceable group, sw values forpare for euizle, , suiphonyloxy
or sulphur group, for example a methenesuiphocyloxy, toluene4-sulphonyloxy, mesyl,methylthio and methylsulphiny1
20 Specific reaction conditions festhe above reacionsare asklLows:-
mcessa1

Pynmidines offormula (H) andoompounda offormula may be reacted together

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
2020
Bogota, D.C.

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO Radicación 04-076194
TrÆmite 011
Evento 379
Actuación 411

Oficio Mi6428
Folios

Patente de lnvención 51

Via Nacional F I

Via PCT (fase nacional) 51

No. Sol. Internacional
Fecha de Presentación Internal

Patente de Modelo de Utilidad F-1

Cap.l Cap. II Fx1

PCT/EP2003/01 188
06-02-2003

137

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

1. Documentos estudiados

DescripciOn: Folios 5-41 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones: Folios 42-54 como se radicO inicialmente
Folios 127-128 como se radico el 28-07-2008
Prioridad: Folio 1 GB, 0202873.6, 07-02-2002
Respuesta del solicitante: Folios 121-124 como se radicO el 28-07-2008

2. Objeto de la invención

TItulo de la solicitud: DERIVADOS DE N-FENIL-2-PIRIMIDIN-AMINA (folio 1).

El problema tØcnico planteado en la solicitud estÆrelacionado con la necesidad de obtener nuevos compuestos intermediariOs que sean Utiles en la preparación de un compuesto de formula IV (inhibidores de tirosina quinasa del factor de crecimiento epidØrmico-EGF-), y que permitan lograr mayor rendimiento en el proceso que la forma descrita en el estado de la tØcnica (folios 17-18; pÆg. 12-13).

Para solucionar este problema tØcnico la solicitud en estudio proporciona en:

Reivindicaciones 1-5: un compuesto de formula I o una sal o cristal del mismo.

R

b

Re R3

Re 0 R1

Exp 2004 076194

? OA

138

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D241/04, C07D295/00

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (articulo 30 D 486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-5 Un câmpuesto de formula Icon radicales R1
a R8 o una sal o cristal del mismo. Sin embargo, existe falta de claridad, concision y sustento por las siguientes razones:

Existen expresiones no claras como "aiquilo inferior, hidroxilo esterificado o eterificado, alcoxilo inferior, amino alpuilado o acilado, mono o dialquilamino inferior, alcanoilamino inferior, carboxilo esterificado, alcoxicarbonilo inferior"; tales expresiones deben definirse de manera acorde con los compuestos ejemplificados de formula I que soportan Ia invenciOn.

o No existe sustento para la amplia materia solicitada, dado que los compuestos ejemplificados solo sustentan los siguientes radicales:

R1, R2, R.4 y R5: cada uno representa H.
R3: (4-metil-piperazinil)-metilo
R6: Br, NH2, NO2, NHC(NH)NH2
R7, R8: son seleccionados de H, metilo

Por lo anterior, el capitulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad, concisiOn y sustento de acuerdo con las exigencias del articulo 30 de la DecisiOn
486.

4. Determinación del Estado de la TØcnica

Considerando que la fecha de presentaciOn de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 07-02-2002, se buscaron documentos del estado de la
tØcnica relacionados.

NO Documento TItulo Fecha

DI CA2093203 Pyrimidine derivates and processes forthe 04-10-1993 preparation thereof
2,4,di(hetero-)arylamino(-oxy)-5-
D2 W00164656 substituted pyrimidines as antineoplastic 07-09-2001 agents

Dl en folios 129-132 y D2 en folios 134-136.

5. AnÆlisisde patentabilidad (artIculo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (articulo18 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-5 Un compuesto de formula I o una sal o cristal
del mismo.

Exp 2004 076194

tt4o

Compuesto de

R4
R.

0 A1

Con radicales R1 a Ra de acuerdo al capitulo reivindjcatono

139

compuesto

R5: N(R9)-X)-mn-R10

con R9:H, X:O, n:O y R10:fenjlo opcionalmente sustituido par (4-metil-piperazinhI)aIqujlo, alquilo, CN. OH hidroxialquilo, entre otros R4, R6, R7yR8: H

(folios 129-132 nn 1..9 Q.1 A%

Dl divulga compuestos de formula I (piriælidin-amino-fenilbenzamjda)tal como se indica en el cuadro comparativo. La solicitud se diferencia de Dl en que el radical R6 es halogeno o -NH2, mientras que en Dl tal radical corresponde a una amina sustituida por pirimidina.
El efecto tØcnico que provee tal diferencia es obtener un compuesto de formula I con

un grupo halOgeno -NH2 (en R6), susceptible asi de reaccionar con otros grupos quimicos, es decir ser intermediario parÆcompuestos mÆscomplejos derivados de amino-fenil-benzamjda, como el de Dl.
Asi, el problema tØcnico estÆ relacionado con la necesidad de encontrar intermediarios alternativos para la preparación de compuestos derivados de pirimidin-amino-fenil-benzamida (Como el de Dl, donde el amino del fenilo esta sustituido con pirimidina).

Sin embargo, D2 utiliza un compuesto de formula V con -NH2 libre que reacciona con una halogeno-pirimidina de formula VI para formar un compuesto derivado de fenil-amino-ririmidina -analogo at de Dl- (folios 135-136; pÆg. 2y13).

Adicionalmente, dado que no existe evidencia que sustente que con el intermediario de formula I se obtiene la ventaja de un mayor rendimiento (segUn afirmaciôn en folio 22; pag. 17) en la obtenciôn de un compuesto de formula IV en el proceso eemplificado respecto a la forma conocida del estado de la tØcnica, no se puede reconocer que el problema inicialmente planteado se haya resuelto.

Pot lo que, de acuerdo con las enseæanzasdeDi y 02, para un experto en la materia el intermediario soticitado no tiene nivel inventivo.

6. Respuesta at solicftante

El solicitante divide la solicitud en tres solicitudes:

La solicitud original (C004-0761 94) que reclama ahora un compuesto de formula I -compuesto interinediano para la obtenciófl de un compuesto de formula IV
(folios 17-18; pÆg. 12-13).

La solCitUd divisional A (C004-076194A) que reclama un proceso para la preparaciôfl de un compuesto de formula I, un proceso para la preparaciôfl de un
Exp 2004 076194

RU

140 compuesto de formula IV y una composicion farmaceuti (que comprende un

compuestos de formula uno de formula i y excipientes farmacØutjcamente aceptables)
- La solicitud divisional B (CO04076194B) que reciama un compuesto de formula

Vt.

Puesto que (a materia reclamada en las tres Solicitudes es diferente y no se traslapa entre sI, se acepta (a divisi6n de la solicitud original en las tres solicitudes realizadas As[, el Solicitante anexa un nuevo capitulo reivjndjcatorio (folios 127-128) de la solicitud original (C004-0761 94) enfócado en un compuesto de formula I, eliminando las reivjndicjones de uso y senalando que ha restririg,o los radicales de manera tal que Dl y 02 no afectan la novedad deesta materia reclamada (folios 123-124; pag. 3-4 de respuesta).

en

Al respecto,
el radical R3

se observa que efectivamente el compuesto de formula I ahora difiere
del compuesto herbicida

((4-mefllpiperaziniI)metjfØ) del correspondiente radical R2 (H, -CF3)
otra parte 02’ no

de 02, por lo quØ no afecta la novedad de la solicitud. Por
estructuralmente divulga compuestos intermedjarios iguales o cercanos
novedad de la

al compuesto de formula I reclamado, por Ic que tampoco afecta la solicitud.
7. Conclusion

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados as[:

No Documento Reivindicacjones Requisito que Afecta Afectadas
Dl CA2093203 1-5 Nivel inventivo

D2 W00164656 1-5’ Nivel inventivo

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

Notifiquese el presente oficlo conforrne a lo dispuesto en el articulo 8 de la resoluciOn reglamentaria N 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiendo que contra ØI no procede recfrso a un en la via gubernativa.

ALIX CARME
Directora de I

El

!SPEDES DE VERGEL
Creaciones (C)

requerimiento fue notificado
i4tJ’Uii

por fijaciOn en lista, de fecha

CONCEPTO TECNICO EXAMINADOR TECNICO
No. 1303] COdigo No. 202079

Exp 2004 076194