Clarke, Modet & C°
COLOMBIA

P-1 142
No -O 2.)C

r 11 1 37j
ACA ULSI?’
SUPERINTEN

F

INDUSiciAYThMERCIO
DIVISION
E. S.

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

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D’ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con La sustitución adjunta, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en La carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG., domiciliada en Basilea Suiza, solicitante de La patente de La referencia, en respuesta al oficio No. 06428 notificado por fljación en lista el 14 de mayo de 2010, relacionado con el concepto tØcnico de fondo No. 1303, me permito informar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artIculo 34 de La
Decision 486 al solicitante para modificar La solicitud de patente en cualquier momento del trÆmite, presento junto con este memorial nuevo capItulo reivindicatorio que consta de 2 reivindicaciones y en el cuaL se realizaron Las siguientes modificaciones:

1.1 Se fusionaron Las antiguas reivindicaciones 1 a 4 en La nueva
reivindicación 1 y se ajustó el aLcance de La nueva reivindicación a lo reportado en La memoria descriptiva de La presente invenciOn.

1.2 La antigua reivindicaciOn 5 se renumeró como La nueva clÆusula.2.

En este sentido, nos permitimos decir que anteriores modificaciones no
amplian La materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el Ænimo de brindar claridad al nuevo juego de reivindicaciones de acuerdo con lo sugerido por el seæorexaminador.

Teniendo en cuenta el concepto tØcnico emitido por el SeæorSuperintendente Delegado para la propieda.d mtelectual GianCatlo Marcenaro JimØnez a La doctora Ana Maria Castro Wey, que da. aLcance a las comunicaciones No. 09-001524y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que el nuevo

Clarke, Modct&Cu 2
COLOMBiA

capItulo reivindicatorio comprende menos de 15 reivindicaciones y la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de hi solicitud

En relación con los tØrminos como aiquilo inferior y demÆs tØrminos objetados por el seæor examinador, nos permitimos manifestar que con el nuevo capItulo reivindicatorio quedan cabalmente superadas dichas objeciones ya que tØrminos como los anteriores ya no hacen parte de las nuevas reivindicaciones I y 2.

Dc otra parte, en cuanto a la objeción del seæor examinadorrelacionada con que "no existe sustento para k amplia materia solicitada, dado que los compuestos ejemp4yIcados solo sustentan los 4guientes radicales:", atentamente nos perm.itimos decir que no estamos de acuerdo con dicha apreciación, ya que la Decision 486 no establece dentro de ninguno de sus artIculos que el alcance de la invención deba ser limitado a la materia ejemplificada.. Dc hecho, el ünico artIculo que hace referencia a los ejemplos es ci art(culo 28 de la Decision 486 en su literal e) donde se especifica que La invenciOn inciuirâ: "una desc4ición de la mejor manera conocida por el solidtante para ejecutar o ileva a la practica Ia invencio’n, utibando ejemp1osy rferendas a los dibujos, de ser Østos penmen/es;... "(El resaltado es nuestro).

AsI las cosas, es evidente que no es obligatorio para ci solicitante restringir el alcance de las reivindicaciones a los ejemplos mostrados dentro de la descripción. No obstante, en aras de agilizar la consecución de La presente invención, es deseo del solicitante hacer esta restricción dentro del capItulo reivindicatorio.

3. Nivel inventivo

El seæor examinador indica en el folio 139 del concepto tØcnico que: ’La solicitud se dferencia de Dl en que el radical R45 es halógeno d NH2, mientras que en Dl talradical corre.rponde a una amina sustituidaporpinimidina.
El efecto tØcnico que provee tal dj/Łrenciaes obtener tin compuesto deformula I con tin grupo halógeno NH (en R6), susceptible asI de reaccionar con otros grupos qulmicos, es dear ser inter,nediario para compuestos ma’s cotirplejos denivados de amino-flnil-benamida, como el de Dl.
AsI, el problema tØcnico esta relacionado con la necesidad de enconirar intermediarios alternativos para la preparación de conrpuestos derivados de pinimidin-amino-jthLlbenamida (como el de Dl, donde el amino delfinilo esta sustituido conpirimidina). Sin emba,o, D2 utilia tin compuesto defórinula V con NH2 libre que reacdona con una halo’geno-pirimidina de formula VI para formar tin compuesto denivado de flnilamina-pirimidina-andlogo aide Dl- (folios 135-136;pdg. 2y 13).

Clarke, Modet & CO
COLOMBIA

Adidonalmente, dado que no existe evidencia que sustente que el inteiinediario tie fdrmula I se obtiene la ventaja de un mayor rendiiniento (segÆn afirmación en folio 22, p4g. 17) en la obtenddn de tin compuesto de formula IV en el proceso ejemplEficado rerpecto a laforma conocida del estado de la tØcnica, no sepuede reconocer que elproblema inicialmenteplanteado se bajia resuelto.
Por lo que, de acuerdo con las enseffanZas de Dl y D2para tin experto en la mateiia el intermediario solid/ado no tiene nivel in inventivo."

En relación con estos argumentos, respetuosamente decimos que el nuevo juego de reivinclicaciones se encuentra dirigido a intermediarios empleados en el proceso que permite la sIntesis de compuesto de la formula IV, ’ preferiblemente un compuesto de la formula IV en donde R1, R2, R3, R4, R5 y R8’ son hidrógeno, R3 es el grupo (4-metil-piperazinil)-metilo, R6’ es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino y R7’ es metilo, de una manera mÆs eficientey con un rendimiento ma’s alto que la forma descrita en la anterioridad Dl.

En este orden de ideas, el compuesto descrito en el Ejemplo 21 de Di es comercializado en La forma de su sal de mesilato bajo La marca "Glivec". El fÆrmaco se encuentraaprobado en varios palses airededor del mundo para el tratamiento de ciertas formas de leucemia, en particular La CML (Leucemia Mieloide CrOnica) y tumores sOlidos del tracto gastrointestinal, GIST (de su sigla en inglØs). "Glivec" es una terapia importante para la CML la cual se ha vuelto una forma de enfermedad crónica de leucemia para La mayorIa de los pacientes afectados.

Lo anterior significa que Los pacientes con CML deben de tomar ci medicamento durante varios aæos y pot consiguiente, La pureza del medlicamento se convierte en un factor crItico.

En este sentido, como se manifesto en La memoria descriptiva entre las pÆginas 17y 18 se estableció que "En las smntesispreviamente descritas (haciendo referencia a documentos como EP 564409 que corresponde a la). V anterioridad Dfcitada pox ci seæor examinador), los intemiediatios mutagØnicos pueden ser formados. En los procedimientos de la presente invención todos los intennediarios muestran una Prueba AMES neg-athra (unaprueba erpecjfIcapara inutagØnesis; realiada de acuerdo con hi JJnea Directiva OECDpara ProbarQuInzicos 471: Bacterial Reverse Mutation Test, Adoptada el 21 dejulio de 1997) la cual es twa indicación fuerte de guc no se fortnaron intermediarios mutagØnicos los cud podia ser tin mejoramiento significativo de la salud ocupacionai. AdemÆs, estos nrocedimientos nermiten la sintesis dc. not eiemDlo. comDueStos radiomarcados".

Por lo tanto, respetuosamente nos permitimos manifestar que La invenciOn

Clarke, Modet & co ’I
COLOMBIA

si estÆ proporcionando evidencia suficiente en cuanto a las ventajas de la invención frentealo que se conocla en la tØcnica anterior.

TambiØn es importante seæalar que una persona medianamente versada en

la materia no habrIa encontrado ninguna motivación o sugerencia a partir de la sIntesis reportada en Dl ya que dicho documento no se encuentra
solucionando un problema igual o similar al resuelto por la so1icitud en Jv" estudlio, es decir, a buscar una manera de reducix las iinpurezas o4, mutagØnicas de los productos finales de un proceso para Ia fabricación de un compuesto de la formula IV.

Aün ma’s, el seæor examinador puede constatar que en el presente proceso
no se requiere de reactivos de acople costosos. Pot lo que, un rendimiento mâai combinado con menos etapas en relación con lo reportado en la’ tØcnica anterior, da como resultado unos costos de producción mucho mÆs bajos, lo cual es un indicador adicional de la altura inventiva de la solicitud en estudio.

En consecuencia, tampoco habrIa motivación en Dl para hacer que una persona meclianamente versada en La materia tØcnica combinara las enseæanzas de dichaanterioridad con lo reportado en D2 ya que D2 reporta compuestos de 2,4-pirimidinna como inhibidores del ciclo celular de quinasa y que muestran selectividad por los receptores CDK2 CDK4 yJ CDK6 y sin embargo, no enseæa nisugiere un problema idØntico o similar al solucionado en la presente solicitud relacionado con la reducción de sub-productos mutagØnicos en el producto final.

En ese orden de ideas, respetuosamente nos permitimos decir que los argumentos presentados por el seæor examinador corresponden a una evaluación de tipo Hindsight o de retrospectiva, ya que si una persona mediÆnamenteversada en La materia tØcnica que no tuviera conocimiento de la invención, no habria podido derivar de manera evidente el problema m la solución planteados en la presente invención a partir de los documentos citados por ese despacho, ya que ninguno de ellos hace algÆn tipo de alusión a La importancia de obtener el producto con alta pureza y sin La presencia de sub-productos que puedan tener efectos mutagØnicos para los pacientes que usen el ingrediente activo.

Pot consiguiente, solicitamos de manera respetuosa sean retiradas las objeciones planteadas por el seæorexaminador.

Habiendo atendido cabalinente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a La solicitud en estudio o si el examinador considera que

4

S

Clarke, Modet & C°
COLOMBIA

subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artIculos 45 de La Decision 486 -el cual otorga La facultad al examinador para emitir los exâmenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Admiriistrativo que seæala que: "babiØndose dado oportunidad a los interesadospara expresar sus opiniones,) con base en laspruebas e informes di.sponibles, se tomard hi dedsidn quesffa motiz’ada al menos enforma sumaria si afecta aparticidares" y "() deberipvferirse hi decision definitiva..Esta se motivarÆ en suc aspectos de bechoj tie derecho, y en de conveniencia si es el caso ", respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos Los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicaciOn at principio del debido proceso consagrado en el articulo 29de la ConstituciOn NacionaL

SeæorSuperintendente,

CC. 41.654.88
TP 20824 CSJ

S

RODRIGUEZ D’ALEMAN

W,

Clarke, Modet & co
COLOMBIA

SERORES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRM Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CRFACIONES
L £ D.

EXPEDIENTE NP..: 04.076.194
SOUc1TtJD DE PATENTE A NOMBRE DE NOVARTIS AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de ml firma, domicifiada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora DILIA RODRIGUEZ D ’ALEMAN, dormdiliada en Bogota, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

2URmE

C.C. 39.779.452 de UsaquØn
T.P. 68.228

Acepto sustitudón

DIIIA RODRIGUEZ D ’ALEMAN C.C. 41.654.882 de Bogota
T.P. 20.824

PREGENTACION PERSONAL H!g
tucs ptee-i,t.j, an et O)ç) C&RCULO Dwnm

yquiell emobo
Tarjct3 Profe&o;ri N.
jFIrma1
FechÆ

Nelson J.

2092203
- 5-

salts with ammonia or suitable organic amines, such as tertiary monoamines, for example iriethylamine or trl-(2-hydroxyethyl)-amine, or heterocyclic bases, for example N-ethyl-piperidine or NN’-dimethyl-piperazine.

Compounds of formula I having both acidic and basic groups can form internal salts.

For the purposes ofisolation or purification, as well as in the case of compounds that are used further as intermediates, it is also possible to use pharmaceutically unacceptable salts. Only pharmaceutically acceptable, non-toxic salts are used for therapeutic purposes, however, and those salts are therefore preferred.

Owing to the close relationship between the novel compounds in free form and in the form of their salts, Including those salts that can be used as Intermediates, for example in the purification of the novel compounds or for the identification thereof, hereinbefore and hereinafter any reference to the free compounds should be understood as including the corresponding salts, where appropriate and expedient

The compounds offormula I have valuable pharmacological properties and can be used, for example, as anti-tumoral drugs and as drugs against atherosclerosis.

The phosphoryladon of proteins has long been known as an important step In the differ-entiation and proliferation of cells. The phosphoryladon Is catalysed by protein kinases which are divided Into serine/threonine kinases and tyrosine kinases. The serinc/threonine kinases include protein kinase C and the tyrosine kinases the PDGF (platelet-derived growth factor)-receptor tyrosine kinase.

The compounds of formula I wherein R4 and R3 are hydrogen selectively inhibit the enzyme protein kinase C.

Several species of protein kinase C., which is dependent on phospholipids and calcium, occur within cells (distribution of the species is tissue-specific), protein kinase C partici-pates in various fundamental processes, such as signal transmission, prolferation and differentiation, as well as the release of hormones and neurotransmitters. The enzyme Is activated either by means ofreceptor-mediated hydrolysis of phospholipids ofthe cell membrane or by direct interaction with certain tumour-promoting agents. Cellular functions that are controlled with the aid of protein kinase C can be Influenced by

? So

- 7-

aqueous glutaraldehyde solution, washed with water and stained with 005 % (weight/- volume) aqueous methylenc blue solution. After washing, the stain is cluted with 3 % (Wv) aqueous hydrochloric acid. Then the optical density (OD) per well, which is directly proportional to the number of cells, Is measured using a photometer (Titertek multiskan) at 665 nm. The ICse values are calculated by means of a computer system, using the formula

OD (test) minus OD5 (start)
x 100

OD (control) minus OD5 (start)

The IC50 values are defined as that concentration of active Ingredient at which the number of cells per well at the end of the incubation period is only 50% ofthe number of cells In the control cultures. The IC50 values thus determined are, for the compounds offormula I, approximately from 0.1 to 10 unoWlItre.

Owing to the properties described, the compounds offormula I wherein R4 and Rg are hydrogen can be used especially as tumour-inhibiting active ingredients, for example for the treatment oftumours of the bladder. In addition, they are suitable for the further applications mentioned above for protein kinase C-modulators and can be used especially in the treatment of diseases that respond to inhibition of protein kinase C.

Some ofthe compounds of formula I wherein R4 and R8 are hydrogen inhibit not only protein kinase C but, at a concentration Iq0 as low as approximately from 0.01 to 5.tmol/litre, especially approximately from 0.05 to I uno1/libe, also certain tyrosine kinases, such as especially PDGF-receptor kinase or abi-kinase, for example v-abl-kinase. Compounds of formula I wherein at least one of the radicals R4 and R8 is other than hydrogen and is, for example, lower alkyl, such as methyl, are especially selective for the above-mentioned PDGP-receptor and abi-tyrosine kineses and Inhibit protein Icinase C virtually not at all.

PDGF (platelet-derived growth factor) Is a very frequently occurring growth factor which plays an importantrole both in normal growth and in pathological cell proliferation, such as in carcinogenesis and disorders ofthe smooth muscle cells of blood vessels, for example in atherosclerosis and thrombosis.

The Inhibition of protein kinase C and of PDGP-receptor kinase has In this sense a

21t332O3 155
- 13-

formula IV, with the exception ofthe guanidino group participating in the reaction, being if necessary in protected form, or with a salt of such a compound, and any protecting groups present are removed, or

b) for the preparation of a compound of formula I wherein the radicals R4, R5, ft61 ft7 and R8 are as defined above with the exception of nitro and fluoro..substituted lower alkoxy, a compound offormula V

A14

wherein one or two ofthe radicals R13, R14, Ri5, ft16 and R17 are each amino and the remainingradicals R13, R14, R15, ft16 and R17 are each independently ofthe others hydrogen, lower alkyl thatIs unsubstituted or substituted by free or alkylated amino, piperaziny4 piperidinyl, pyrrolidinyl or by morpholinyl, or lower alkanoyl, trifluom-methyl, free, etherified or esteiffied hydroxy, free, alkylated or acylated amino or free or esterifled carboxy, and the remaining subsdtuents are as defined above, functional groups present in a compound of formula V, with the exception ofthe amino group(s) participating in the reaction, being if necessary in protected form, is reacted witha compound of formula VI

(Vol

wherein the substituente and symbols are as defined above, functional groups present in a compound offormula VI, with the exception of the MO-C(=X) group participating in the reaction, being If necessary In protected form, or with a reactive derivative of a compound offormula VI, and any protecting groups present are removed, or

C) for the preparation of a compound offormula 1 wherein R1 Is pyridyl substituted at the nitrogen atom by oxygen, and wherein the other substituents and symbols are as defined

M_ MA ?S?

2093203

above, a compound of formula I wherein R1 is pyridyl is converted into the N-oxido compound with a suitable oxidising agent,
and, if desired, a compound of formula I obtainable by any one of processes a toe is
converted into its salt, or an obtainable salt of a compound offormula I Is converted into the free compound.

The procedure for the above-mentioned process variants is explained in detail below:

General notes:

The end products offormula I may contain substituents that can also be used as protecting groups in starting materials for the preparation of other end products offormula L Thus, within the scope of this text, only a readily removable group that is not a constituent ofthe particular desired end product offormula I Is designated a "protecting group", unless the context indicates otherwise.

Protecting groups, and the manner in which they are introduced and removed are described, for example, in "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, and In ’Methoden tier organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg-Thletne-Verlag, Stuttgart 1974 and in Theodora W. Greene,
"Protective Groups In Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981. A
characteristic of protecting groups is that they can be removed readily, i.e. without the
occurrence of undesired secondary reactions, for example by solvolysis, reduction,
photolysis or alternatively under physiological conditions.

Hydmxy-protecting groups are, for example, acyl radicals, such as unsubstiluted or

(- substituted, for example halo-substituted, lower alkanoyl, such as 2,2-dichioroacetyl, or
acyl radicals ofcarbonic acid semlesters, especially tort-butoxycarbonyl, imsubstituted or
substituted benzyloxycarbonyL, for example 4-niuobenzyloxycarbonyl, or diphenyl-
methoxycarbonyl, or 2-halo-4ower alkoxycarbonyl, such as 2,2,2-trichioroethoxycarbonyl,
also trityl or formyl, or organic silyl or stannyl radicals, and also readily removable etheri-
fying groups, such as tort-lower alkyl, for example tert-butyl, 2-oxa- or 2-thia-aliphatic or
2-oxa- or 2-thia-cycloaliphatic hydrocarbon radicals, especially 1 -lower alkoxy-lower alkyl or 14ower alkylthio-lower alkyl, for example inethoxymethyl, 1-methoxy-ethyl, l-ethoxy-cdiyl, inethykhiomethyl, 1-wetliylthiocthyl or 1-ethylthioethyl, or 2-oxa- or 2-thiacycloalkyl having S or 6 ring atoms, for example tetrahydrofuryl or 2-tetrahydro-pyranyl or corresponding thia analogues, and unsubsthuted or substituted 1 -phenyl-lower

- 30- 2093203

The starting material is obtained as follows:

Step 18.1: Analogously to Step 2.1, N-(3.ainophenyl)4.(4-pyridyl)2.pyrjtnjdjne..aninc is obtained by treatment of 300 mg (1.0 mmol) of N-(3-nhirophenyI)-4-(4-pridyl)..2-pyrimidine-amine (see Example 11) under a hydrogen atmosphere; m.p. 200-2020,
Rf = 0.27 (HC13:methanoI = 95:5).

Example 19: Analogously to Example 2, N-(3-(4-(4-methylplperazinomethyl)-bcuzoyl-amido1-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pynmidincamine is prepared from 98 mg (0.3 mmol) of 4-(4-methyl-piperazlnotnethyl)-benzoyl chloride; m.p. 198-201°.

Example 20: A solution of 8.0 g (28.85 mmol) of N-(5-amlno-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-aznine and 4.0 ml (34.6 mmol) of benzoyl chloride in 320 ml of pyridine are stirred under nitrogen at room temperature for 23 hours. The reaction mixture is concentrated under HV; 200 ml of water are added and, after cooling to 0°, the mixture is filtered. After drying at 80° under MV, the crude product Is made into a slurry with CH202/methanol (95:5) and filtered, yielding N-(5-benzoylamido-2-methylphenyl)- 4-(3-pyridyl)-2-pyrimidlne-aznine. After separation by chromatography there are obtained further amounts ofthat product; m.p. 173-176°, Rf = 0.65 (CHC13:thanol- 9:1).

The starting material is obtained as follows:

Step 20.1:9.1 ml (0.13 mol) of 65 % nitric acid are added dropwise in the course of 5 minutes to a yellow suspension of 20.0 g (0.13 mol) of 2-amlno-4-nitrotoluene In 50 ml of absolute ethanol. When the exothermic reaction has subsided, 8.32 g (0.198 mol) of cyanamide dissolved in 8.3 ml of water are added. The brown reaction mixture is boiled at reflux for 25 hours, cooled to 00 and filtered. Washing with 4 x 100 ml of ethanol/- d.iethyl ether (1:1) and drying yield 2-methyl-5-nitrophenyl-guarndine nitrate;
m.p. 2I92260.

Step 20.2:248.2 g (0.96 mol) of 2-methyl-5-nitrophcnylguanidlne nitrate are added to a solution of 170 g (0.96 mol) of 34mcthylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-one in 2.0 litres of isopropanol. After the addition of 42.5 g of sodium hydroxide, the reddish suspension is boiled at refiux for 12 hours. After cooling to 00, filtration, washing with 2.0 litres of isopropanol and 3 x 400 ml of methanol and drying, there is obtained N-(2-mcthyl-5-nitro-phen)4)-4-(3.pyridyl)-2-pyrimidine-amine, m.p. 1951980. Rf = 0.68 (methylene chloride:-

- 31-

methanol = 9.1).

2093203

Steo 20.3: A suspension of 143.0 g (0.46 mol) of N-(2-rncthyl-5-nhtrophenyl).4.(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine In 7.15 litres of ethyl acetate is stirred with 14.3 g of palladium on active carbon (10 % Pd) under a hydrogen atmosphere at normal pressure for 6.5 hours. The suspension is filtered and the filtrate is concentrated in a rotary evaporator. The crude product is recrystallised from methylenc chloride, yielding N-(5-axnino-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine; m.p. 138-1400, R1 = 0.36 (methylene chloride:mpthanol = 9:1).
4It31A

Example 21: Analogously to Example 20, N-(5-[4-(4-methyl.piperuzino-methyl).benzoyl. amido]-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine.amine is prepared from 10.68 g (32.8 mmol) of 4-(4-methyl-piperazinomethyl)-benzoyl chloride; m.p. 211-213°, R 0.33 (methylene chloride:methanoh25 % aqueous ammonia solution = 95:5:1).

Example 22: Analogously toExample 20, N-[5.(4-inethyl-benzoylamido)-2-methyl-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrhnidine-aznlne is prepared from 0.23 ml (1.7 remoL) of p-toluoyl chloride (p-toluyl chloride); m.p. 102.106°, Rf = 0.4 (methylene chloride:- methanol = 9:1).

Example 23: Analogously to Example 20, N45-(2-naphthoylamido)-2-methylphenyl]- 4-(3-pyridyl)-2-pyrlmidine-amine is prepared from 330 mg (1.73 mmol) of 2-naphthoyl chloride; m.p. 97-101°, R.f= 0.45 (methylene chloride-methanol = 9:1).

ExampLe 24: Analogously to Example 20, N-[5-(4-chloro-benzoylamido)-2-methyl-phenyl]-4(3-pyridyl)-2-pyrimidine-ainine is synthesised from 0.22 ml (1.73 mmol) of 4-chiorobennoyl chloride; m.p. 216-2190, R1 = 0.39 (methylene chiorldeanethanol = 9:1).

Example 25: Analogously to Example 20, N.(5-(2-methoxy-benzoylanddo)-2-methyl-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidlnc-amine is prepared from 0.28 in! (1.87 mmol) of 2-methoxybenzoyl chloride; m.p. 88-92°, R1 = 0.45 (methylene chLoride:methanol = 9:1).

Example 26: Analogously to Example 1, N-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine is obtained from 1.0 g (5.68 mmol) of 3-dimethylanilno4-(3-pyrldyl)- 2-propen-1-one and 1.53 g (5.68 mmol) of 3-trifluoromethoxyphenyl-guanidine nitrate; Rf = 0.7 (chlorofonn:methanol = 9:1).

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

Abogado
DILIA MARIA RODRIGUEZ D’ALEMAN

ASUNTO

Patente de lnvenciOn

Via Nacional

Via PCT (fase nacional)

Radicación 04-076194
TrÆmite 011
Evento 379
ActuaciOri41
Oficio
Folios 012

No. Sol. Internacional
Fecha de Presentaciôn Internal.

Patente de Modelo de Utilidad 7

Cap.l 7 Cap. II 7X
PCT/EP2003/01 188
06-02-2003

156

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

1. Documentos estudiados

DescripciOn:
Reivindicaciones:

Prioridad:

Respuesta del solicitante:

2. Objeto de la invención

Folios 5-41
Folios 42-54
Folios 127-128
Folios 146
Folio I
Folios 121-124
Folios 141-145

como se radicO inicialmente
como se radicO inicialmente
como se radico el 28-07-2008
como se radicO el 04-08-2010
GB, 0202873.6, 07-02-2002
como se radicO el 28-07-2008
como se radicO el 04-08-2010

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 ütiles en la preparaciOn de un compuesto de formula IV (inhibidor de quinasas, usado como antitumoral) y que permitan obtener tal agente activo en forma mas eficiente y productiva (como un alto rendimiento) que la descrita en el estado de latØcnica (folios 17-18 y 22; pÆg.12-13 y 17).

Para solucionar este problema tØcnico la solicitud en estudio proporciona en: Reivindicaciones 1-2: un compuesto de formula I o una sal o cristal del mismo.

Exp 2004 076194

[5w

157 A4

R0

Re 0 R1

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D241/04, C07D295100

3. Determinación del Estado de la TØcnica

Considerando que la fecha de presentación 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 TItuto Fecha

D3 C093203 Pyrimidine derivates and processes forthe 04-10-1993 preparation thereof
2,4,di(hetero-)arylamino(-oxy)-5-
04 W00164656 substituted pyrimidines as antineoplastic 07-09-2001 agents I____________
D3 en folios 129-133, 149-155 y D4 en folios 134-136.

Nota: correcciôn de la numeraciôn de los documentos puesto que Dl es W09903854 y D2 es W09217066 (folio 116), as(D3 es CA2093203 y D4 es W00164656

03 se refiere a compuestos inhibidores de quinasas derivados de N-fenil-2-pirimidinamina de formula (I), sus procesos de preparación y composiciones farmacØuticas que los contienen usadas en el tratamiento de enfermedades tumorales (folio 129-130, 150; portada y pÆg. 1 7).

04 se refiere a compuestos inhibidores de quinasas derivados de 2,4-pirimidina de formula (I), sus procesos de preparaciOn y composiciones farmacØuticas que los contienen usadas en el tratamiento de enfermedades asociadas con proliferación celular como canceres -tumores, leucemias- (folios 134-135; portada y pÆg.2).

4. Anâlisis de patentabilidad (artIculo 14 D486)
4.1. Nivel inventivo (articul618 D486)

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

SOLICITUD 03
Un Compuesto de formula general I Un compuesto de formula general I

A4

St1
p.

Con radicales R1 a R8 do acuerdo al capitulo
reivindlcatorio

Ri: piridilo R4: metilo R6, R5, Re: H
Ri:.N(R9).c(:x).mnR1O
R9:H, X:0, n:O
RI 0:fenilo sust. por (4-metil-piperazinhl)-alquiIO (folios_130,_133;_pÆg._1,_10)

Exp 2004 076194

119

1 (folio

I N-CH3 I

Br

eJ. 4 (folio 32; pig. 27)

H3C 0

NCH

03 divulga compuestos de formula I [derivados de N-(pirimidin-amino)fenil-benzamida] tal como se indica en el cuadro comparativo.

La solicitud se diferencia de D3 en que el radical R6 es halógeno -NH2 sin sustituir, mientras que en 03 tal radical corresponde a una amina sustituida por pirimidina.

El efecto tØcnico que provee tal diferencia es obtener un compuesto intermediario de formula I derivado de N-fenil-benzamida con R6 halOgeno -NH2 (por ej. derivado N-(halofenil)-benzamida N-&N-fenhl)-benzamida) susceptible de reaccionar en R6 con otros grupos qulmicos para formar compuestos mÆscomplejos: derivados de N-(pirimidin-amino)fenhl-benzamida (de formula I en D3 O de formula IV en la solicitud donde la amina del fenilo estÆsustituida por pirimidina).

Asi, el problema tØcnico estÆ relacionado con la necesidad de encontrar intermediarios alternativos para la preparación de compuestos derivados de N-(pirimidin-amino)-fenil-benzamida de 03.

Sin embargo, dado que D4 enseæa uncompuesto intermediario derivado de fenil-NH2 de formula V, donde el -NH2 libre es susceptible de reaccionar con el halogeno de un compuesto derivado de 2-hal6geno-pirimidina de formula VI para formar un compuesto derivado del nücleo Dirimidin-amino-fenilo -analogo al de 03- (folios 135-136; pÆg.2 y 13) y teniendo en cuenta que:

- no existe evidencia (datos comparativos) que sustente que con el intermediario de formula I se obtiene el compuesto de formula IV (ó de formula I de 03) en forma mas eficiente y productiva (como un alto rendimiento) que la descrita en el estado de la tØcnica D3 (segUn afirmación en folio 22; pÆg. 17),

no se puede reconocer que con el intermediario de formula I reclamado el problema planteado se haya resuelto y por tanto, de acuerdo con las enseflanzas de D3 D4, para un experto en la materia el intermediario de formula I solicitado no tiene nivel
inventivo.

5. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capitulo reivindicatorio (folio 146) enfocado en un compuesto de formula I (intermediario para obtener un compuesto de formula IV).

En relación con el nivel inventivo

> En cuanto a Dl (correspondiente a D3 segCin correcciOn folio 157), el solicitante
senala:

Exp 2004 076194

- Que el nuevo juego de reivhidicaciones se dirige a intermediarios usados en el
proceso de sintesis de un compuesto de formula IV, de una manera mas eficiente y con un rendimiento mas alto que la forma descrita en Dl en su ej. 21 (folio 143; pÆg.3 de respuesta).

- Que en la descripción de la solicitud se establece que en la slntesis previa
descrita en Dl los intermediarios mutaaØnicos Dueden ser formados, mientras que en la solicitud todos los intermediarios muestrari una prueba AMES (de mutagØnesis) negativa (folio 143; pÆg. 3 de respuesta).

- Que por tanto, si se esta proporcionando evidencia suficiente en cuanto a las
ventajas de la invención frente a lo que se conocla en la tØcnica anterior (folio 144; pÆg. 4de respuesta).

En referencia a las anteriores observaciones, se aclara lo siguiente:

- Que en 03, no se encuentran datos de pureza y rendimiento con los que se
obtiene el compuesto de formula I del ej. 21 (folio 155; pÆg.31) y por tanto no es posible hacer una comparación con los datos correspondientes en la solicitud al obtener tal compuesto (de formula IV en la solicitud) con un intermediario de formula I reclamado; asimismo, en la solicitud tampoco existen datos comparativos con 03 que permitan reconocer que el compuesto de formula IV se obtiene con mejor eficiencia y rendimiento que en D3.

Que en 03 no se seæalaque algUn intermediario utilizado sea mutagenico o que durante el proceso de obtención de un compuesto de formula I se formen subproductos mutagenicos; igualmente, la solicitud tampoco seæala cuÆles especificamente son los intermediarios mutagØnicos gue se iueden formar en D3, ni cuÆles concretamente son los intermediarios de la solicitud que dierori prueba negativa de mutagenicidad.

- Por tanto, no existe evidencia de las ventajas de la materia reclamada frente a 10
que se conocla en la tØcnica anterior (03) y en consecuencia, es necesario que Si el solicitante tiene informaciOn comparativa con 03 de tales ventajas (pureza, rendimiento y mutagenicidad) la anexe en su respuesta, con el fin de que sea posible reconocerlas en la evaluación del nivel inventivo.

En cuanto a D2 (correspondiente a D4 segün correcciOn folio 157), el solicitante seæala:

Que 02 reporta compuestos 2,4-pirimidina inhibidores de quinasas y que no enseæani sugiere un problema relacionado con la reducción de subproductos mutagØnicos en el producto final y por tanto no habria motivación para que la persona medianamente versada en la materia combinara Dl con lo reportado en 02 (folio 144; pÆg.4 de respuesta).

Al respecto, primero se reitera que tal como ya se aclaro arriba no existe evidencia de las ventajas (pureza, rendimiento y mutagenicidad) de la solicitud respecto a 03: y segundo, que 04 le sugiere al experto en la materia obtener compuestos intermediarios derivados de fenil-NH2 (como el compuesto intermediario de formula I en la solicitud), donde el -NH2 libre es susceptible de

Exp 2004 076194

(4?
160

reaccionar con el halógeno de un compuesto derivado de 2-halogeno-pirimidina para obtener un compuesto derivado del nUcleo ririmidin-amino-fenilo (como el de formula I en 03 O de formula IV en la solicitud).

6. Conclusion

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

N° Documento No Reivindicaciones Requisito que Afecta Afectadas
D3 CA2093203 1-2 Nivel inventivo
D4 W00164656 1-2 Nivel inventivo

En cumplimiento del artIculo 45 de la 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 notificaciOn de la presente comunicaciOn. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesiOn, se denegara la patente.

Notiflquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artIculo 8 de la resoluciOn reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiendo que contra Øl no procede recurso aIgujA en la via gubemativa.

ALIX CARMNZA CESPEDES DE VERGEL
Directora d’Nuevas Creacione(C)

El anti’(or requerimiento fue notificado por fijación en Usta, de fecha

12 & NOV. 20UJ

CONCEPTO TECNICO EXAMINADOR TECNICO
No. 3663 COdigo No. 202079
A.

Exp 2004 076194