

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

126
126

As. 2813/PCT.

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

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 05-033.812
Solicitud de Patente a nombre de
Novartis AG

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-033812- -00004-0000

Fecha: 2007-08-15 17:05:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 4

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Novartis AG.**, con domicilio en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial los recibos Nos. 07 - 64,611 // 07 - 64,612 // 07 - 64,613 de 13 de agosto de 2007, por la suma de \$202.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

127
127

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-033812- -00004-0000

Fecha: 2007-08-15 17:05:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 4

INTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 64,611
FECHA : AGOSTO 13 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLAY MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67351487	10/08/2007	11,248,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	68,000.00
		TOTAL :	\$ 68,000.00

SON: SESENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-033812- -00004-0000

Fecha: 2007-08-15 17:05:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 538 PETICION Folios: 4

INTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 64,612
FECHA : AGOSTO 13 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLAY MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67351487	10/08/2007	11,248,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	68,000.00
		TOTAL :	\$ 68,000.00

SON: SESENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

128
129

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-033912-00004-0000

Fecha: 2007-08-15 17:03:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 538 PETICION Folios: 4

INTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 64,613
FECHA : AGOSTO 13 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLAYTON Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67351487	10/08/2007	11,248,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	60005-01-01	SOLICITUDES	
		83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	68,000.00
		TOTAL :	\$ 68,000.00

SON: SESENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-33812

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **573** DE

FECHA **28 DE FEBRERO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **30 DE MAYO DE 2007**

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 March 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/22597 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/04,
A61K 31/506, C07D 401/14

CUDD, Margaret, Amelia [US/CH]; Münchstrasse 1,
CH-4142 Münchenstein (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP01/10503

(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date:

11 September 2001 (11.09.2001)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0022438.6 13 September 2000 (13.09.2000) GB

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel
(CH).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, 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, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BUEGER, Hans,
Michael [DE/CH]; Maiengasse 28, CH-4123 Allschwil
(CH). CARAVATTI, Giorgio [CH/CH]; Kirschbaumweg
22A, CH-4103 Bottmingen (CH). ZIMMERMANN,
Juerg [CH/CH]; Brunnmatenstrasse 3, CH-4106 Therwil
(CH). MANLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12,
CH-4144 Arlesheim (CH). BREITENSTEIN, Werner
[CH/CH]; St. Galler-Ring 179, CH-4054 Basel (CH).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

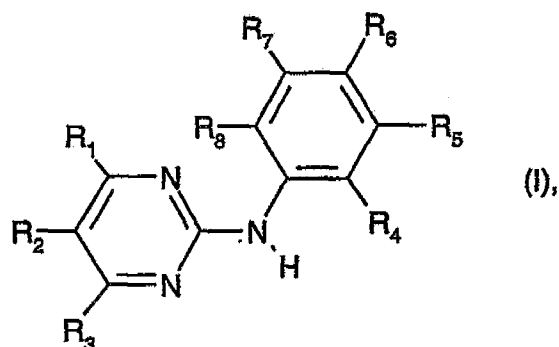
(54) Title: N-PHENYL-2-PYRIMIDINE-AMINE DERIVATIVES

(57) Abstract: The invention relates to N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivatives of formula (I) wherein the substituents are defined as indicated in the description, to processes for the preparation thereof, to medicaments comprising those compounds, and the use thereof in the preparation of pharmaceutical compositions for the therapeutic treatment of warm-blooded animals, including humans.

WO 02/22597 A1

131
132What is claimed is:

1. An N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivative of formula I



wherein

R_1 is pyrazinyl; 1-methyl-1H-pyrrolyl; amino- or amino-lower alkyl-substituted phenyl, wherein the amino group in each case is free, alkylated or acylated; 1H-indolyl or 1H-imidazolyl bonded at a five-membered ring carbon atom; or unsubstituted or lower alkyl-substituted pyridyl bonded at a ring carbon atom and unsubstituted or substituted at the nitrogen atom by oxygen,

R_2 and R_3 are each independently of the other hydrogen or lower alkyl,

one of the radicals R_4 , R_5 , R_6 , R_7 and R_8 is a radical of formula II



wherein

R_9 is hydrogen or lower alkyl,

X is oxo, thio, imino, N-lower alkyl-imino, hydroximino or O-lower alkyl-hydroximino,

Y is oxygen or the group NH,

n is 0 or 1 and

R_{10} is phenyl which is

a) substituted by a radical selected from the group consisting of amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; formyl; lower alkoxy-carbonyl; and lower alkyl which is substituted by amino, mono- or di-lower alkylamino or lower alkanoylamino, or

132
33

- 39 -

- b) substituted by an unsubstituted or substituted radical selected from the group consisting of benzylamino; benzoylamino; pyrrolidinyl; piperidyl; piperazinyl; piperazinyl-carbonyl; morpholinyl; and lower alkyl substituted by benzylamino, benzoylamino, pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl or morpholinyl, the substituents of said substituted radical being selected from the group consisting of cyano; lower alkyl; hydroxy- or amino-substituted lower alkyl; trifluoromethyl; hydroxy; lower alkoxy; lower alkanoyloxy; amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; benzoylamino; carboxy; lower alkoxycarbonyl and halogen, and
- c) optionally further substituted by one or more radicals selected from the group consisting of cyano; lower alkyl; hydroxy- or amino-substituted lower alkyl; trifluoromethyl; hydroxy; lower alkoxy; lower alkanoyloxy; amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; benzoylamino; carboxy; lower alkoxycarbonyl and halogen,

with the proviso that R_{10} is not (4-methyl-piperazinyl)-methylphenyl, and the remaining radicals R_4 , R_5 , R_6 , R_7 and R_8 are each independently of the others hydrogen; lower alkyl that is unsubstituted or substituted by free or alkylated amino, piperazinyl, piperidyl, pyrrolidinyl or morpholinyl; lower alkanoyl; trifluoromethyl; free, etherified or esterified hydroxy; free, alkylated or acylated amino; or free or esterified carboxy, or a salt of such a compound having at least one salt-forming group.

2. A compound of formula I according to claim 1, wherein

R_1 is unsubstituted or lower alkyl-substituted pyridyl bonded at a ring carbon atom and unsubstituted or substituted at the nitrogen atom by oxygen,

R_2 and R_3 are each independently of the other hydrogen or lower alkyl, one of the radicals R_4 , R_5 , R_6 , R_7 and R_8 is a radical of formula II, wherein

R_9 is hydrogen or lower alkyl,

X is oxo, thio, imino, N-lower alkyl-imino, hydroximino or O-lower alkyl-hydroximino,

n is 0 and

R_{10} is phenyl which is

- a) substituted by a radical selected from the group consisting of amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; formyl; lower alkoxy-carbonyl; and lower alkyl which is substituted by amino, mono- or di-lower alkylamino or lower alkanoylamino, or

133
134

- b) substituted by an unsubstituted or substituted radical selected from the group consisting of benzylamino; benzoylamino; pyrrolidinyl; piperidyl; piperazinyl; piperazinyl-carbonyl; morpholinyl; and lower alkyl substituted by benzylamino, benzoylamino, pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl or morpholinyl, the substituents of said substituted radical being selected from the group consisting of cyano; lower alkyl; hydroxy- or amino-substituted lower alkyl; trifluoromethyl; hydroxy; lower alkoxy; lower alkanoyloxy; amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; benzoylamino; carboxy; lower alkoxycarbonyl and halogen, and
- c) optionally further substituted by one or more radicals selected from the group consisting of cyano; lower alkyl; hydroxy- or amino-substituted lower alkyl; trifluoromethyl; hydroxy; lower alkoxy; lower alkanoyloxy; amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; benzoylamino; carboxy; lower alkoxycarbonyl and halogen,

with the proviso that R_{10} is not (4-methyl-piperazinyl)-methylphenyl, and the remaining radicals R_4 , R_5 , R_6 , R_7 and R_8 are each independently of the others hydrogen; lower alkyl that is unsubstituted or substituted by free or alkylated amino, piperazinyl, piperidyl, pyrrolidinyl or morpholinyl; lower alkanoyl; trifluoromethyl; free, etherified or esterified hydroxy; free, alkylated or acylated amino; or free or esterified carboxy, or a salt of such a compound having at least one salt-forming group.

3. A compound of formula I according to claim 1, wherein

R_1 is unsubstituted or lower alkyl-substituted pyridyl bonded at a ring carbon atom and unsubstituted or substituted at the nitrogen atom by oxygen,

R_2 and R_3 are each independently of the other hydrogen or lower alkyl,

R_5 or R_7 is a radical of formula II, wherein

R_9 is hydrogen,

X is oxo,

n is 0 and

R_{10} is phenyl which is

- a) substituted by a radical selected from the group consisting of amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; formyl; lower alkoxy-carbonyl; and lower alkyl which is substituted by amino, mono- or di-lower alkylamino or lower alkanoylamino, or

134
135

- 41 -

- b) substituted by an unsubstituted or substituted radical selected from the group consisting of benzylamino; benzoylamino; pyrrolidinyl; piperidyl; piperazinyl; piperazinyl-carbonyl; morpholinyl; and lower alkyl substituted by benzylamino, benzoylamino, pyrrolidinyl, piperidyl or morpholinyl, the substituents of said substituted radical being selected from the group consisting of cyano; lower alkyl; hydroxy- or amino-substituted lower alkyl; trifluoromethyl; hydroxy; lower alkoxy; lower alkanoyloxy; amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; benzoylamino; carboxy; lower alkoxy-carbonyl and halogen, or
- c) substituted by piperazinyl-lower alkyl which is optionally substituted by one or more radicals selected from the group consisting of cyano; C₃-C₇-lower alkyl; hydroxy- or amino-substituted lower alkyl; trifluoromethyl; hydroxy; lower alkoxy; lower alkanoyloxy; amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; benzoylamino; carboxy; lower alkoxy-carbonyl and halogen, and
- d) optionally further substituted by one or more radicals selected from the group consisting of cyano; lower alkyl; hydroxy- or amino-substituted lower alkyl; trifluoromethyl; hydroxy; lower alkoxy; lower alkanoyloxy; amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; benzoylamino; carboxy; lower alkoxy-carbonyl and halogen,

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, piperazinyl, piperidyl, pyrrolidinyl or morpholinyl; lower alkanoyl; trifluoromethyl; free, etherified or esterified hydroxy; free, alkylated or acylated amino; or free or esterified carboxy,

or a salt of such a compound having at least one salt-forming group.

4. A compound of formula I according to claim 1, wherein

R₁ is unsubstituted 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 both hydrogen,

R₄ is lower alkyl,

R₅ and R₆ are both hydrogen,

R₇ is a radical of formula II, wherein

R₉ is hydrogen,

X is oxo,

135
136

n is 0 and

R₁₀ is phenyl which is

- a) substituted by a radical selected from the group consisting of amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; formyl; lower alkoxy-carbonyl; and lower alkyl which is substituted by amino, mono- or di-lower alkylamino or lower alkanoylamino, or
- b) substituted by an unsubstituted or substituted radical selected from the group consisting of benzylamino; benzoylamino; pyrrolidinyl; piperidyl; piperazinyl; piperazinyl-carbonyl; morpholinyl; and lower alkyl substituted by benzylamino, benzoylamino, pyrrolidinyl, piperidyl or morpholinyl, the substituents of said substituted radical being selected from the group consisting of cyano; lower alkyl; hydroxy- or amino-substituted lower alkyl; trifluoromethyl; hydroxy; lower alkoxy; lower alkanoyloxy; amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; benzoylamino; carboxy; lower alkoxy-carbonyl and halogen, or
- c) substituted by piperazinyl-lower alkyl which is optionally substituted in the piperazine ring by one or more radicals selected from the group consisting of cyano; C₃-C₇-lower alkyl; hydroxy- or amino-substituted lower alkyl; trifluoromethyl; hydroxy; lower alkoxy; lower alkanoyloxy; amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; benzoylamino; carboxy; lower alkoxy-carbonyl and halogen,

and R₈ is hydrogen,

or a salt of such a compound having at least one salt-forming group.

5. A compound of formula I according to claim 1, wherein

R₁ is unsubstituted 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 both hydrogen,

R₄ is lower alkyl,

R₅ and R₆ are both hydrogen,

R₇ is a radical of formula II, wherein

R₉ is hydrogen,

X is oxo,

n is 0 and

R₁₀ is phenyl which is

- a) substituted by lower alkyl that is substituted by amino, mono- or di-lower alkylamino or lower alkanoylamino, or

A36
137

- 43 -

b) substituted by an unsubstituted or substituted radical selected from the group consisting of benzylamino; benzoylamino; pyrrolidinyl; piperidyl; piperazinyl; piperazinyl-carbonyl; morpholinyl; and lower alkyl substituted by benzylamino, benzoylamino, pyrrolidinyl, piperidyl or morpholinyl, the substituents of said substituted radical being selected from the group consisting of cyano; lower alkyl; hydroxy- or amino-substituted lower alkyl; trifluoromethyl; hydroxy; lower alkoxy; lower alkanoyloxy; amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; benzoylamino; carboxy; lower alkoxycarbonyl and halogen, or

c) substituted by piperazinyl-lower alkyl which is optionally substituted in the piperazine ring by one or more radicals selected from the group consisting of cyano; C₃-C₇-lower alkyl; hydroxy- or amino-substituted lower alkyl; trifluoromethyl; hydroxy; lower alkoxy; lower alkanoyloxy; amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; benzoylamino; carboxy; lower alkoxycarbonyl and halogen,

and R₈ is hydrogen,

or a salt of such a compound having at least one salt-forming group.

6. A compound of formula I according to claim 1, wherein

R₁ is pyridyl bonded at a ring carbon atom,

R₂ and R₃ are both hydrogen,

R₄ is lower alkyl,

R₅ and R₆ are both hydrogen,

R₇ is a radical of formula II, wherein

R₉ is hydrogen,

X is oxo,

n is 0 and

R₁₀ is phenyl which is

a) substituted by a radical selected from the group consisting of di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; and lower alkyl which is substituted by di-lower alkylamino, or

b) substituted by pyrrolidinyl-lower alkyl, piperidyl-lower alkyl or morpholinyl-lower alkyl, or

c) substituted by piperazinyl-lower alkyl which is optionally substituted in the piperazine ring by C₃-C₇-lower alkyl or by 2 to 5 lower alkyl radicals,

and R₈ is hydrogen,

or a salt of such a compound having at least one salt-forming group.

137
138

7. A compound of formula I according to claim 1, wherein

R₁ is pyridyl bonded at a ring carbon atom,

R₂ and R₃ are both hydrogen,

R₄ is lower alkyl,

R₅ and R₆ are both hydrogen,

R₇ is a radical of formula II, wherein

R₉ is hydrogen,

X is oxo,

n is 0 and

R₁₀ is phenyl which is

a) substituted by lower alkyl that is substituted by mono- or di-lower alkylamino, or

b) substituted by an unsubstituted or lower alkyl-substituted radical selected from the group consisting of pyrrolidinyl-lower alkyl, piperidyl-lower alkyl and morpholinyl-lower alkyl, or

c) substituted by piperazinyl-lower alkyl which is optionally substituted in the piperazine ring by C₃-C₇-lower alkyl,

and R₈ is hydrogen,

or a salt of such a compound having at least one salt-forming group.

8. A compound of formula I according to claim 1 selected from the group consisting of

4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide,

4-diethylaminomethyl-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide,

4-dimethylaminomethyl-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide,

N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzamide,

N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-4-morpholin-4-ylmethyl-benzamide,

4-(*cis*-3,5-dimethyl-piperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide,

N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-4-piperidin-1-ylmethyl-benzamide,

138
139

N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-4-(4-propyl-piperazin-1-ylmethyl)-benzamide,

N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-4-piperazin-1-ylmethyl-benzamide,

N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-4-piperazin-1-ylmethyl-benzamide methanesulfonate,

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

9. A compound of formula I according to claim 1 selected from the group consisting of 3-dimethylamino-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, 4-dimethylamino-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, 4-(acetylamino)-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]benzamide, 3-(acetylamino)-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]benzamide, 3-hydroxy-4-methyl-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, 4-(1,1-dimethylethyl)-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10. A compound of formula I according to claim 1 selected from N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-4-piperazin-1-ylmethyl-benzamide and N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-4-(4-propyl-piperazin-1-ylmethyl)-benzamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

11. A compound of formula I according to claim 1 which is N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-4-piperazin-1-ylmethyl-benzamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

12. A compound of formula I according to claim 1 which is N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-4-piperazin-1-ylmethyl-benzamide methanesulfonate.

13. A compound of formula I according to any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutically acceptable salt of such a compound, or the compound of claim 12, for use in a method for the therapeutic treatment of the human or animal body.

139
140

- 46 -

14. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutically acceptable salt of such a compound, or a therapeutically effective amount of the compound of claim 12, together with a pharmaceutical carrier.

15. A pharmaceutical composition for the treatment of a proliferative disorder in warm-blooded animals, including humans, comprising, in a dose effective against the disease, a compound of formula I according to any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutically acceptable salt of such a compound, or the compound of claim 12, together with a pharmaceutical carrier.

16. Use of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutically acceptable salt of such a compound, or use of the compound of claim 12, for the preparation of pharmaceutical compositions for the treatment of a proliferative disorder.

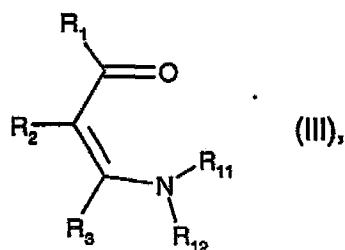
17. Use of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutically acceptable salt of such a compound, or use of the compound of claim 12, for the treatment of a proliferative disorder.

18. A method of treating warm-blooded animals, including humans, which comprises administering to such a warm-blooded animal suffering from a proliferative disorder, in a dose effective against said disorder, a compound of formula I according to any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutically acceptable salt of such a compound, or the compound of claim 12.

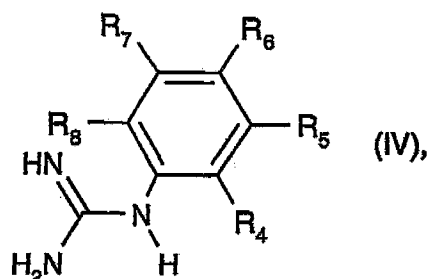
19. A process for the preparation of a compound of formula I according to claim 1, or of a salt of such a compound, which comprises
i) reacting a compound of formula III

140
141

- 47 -

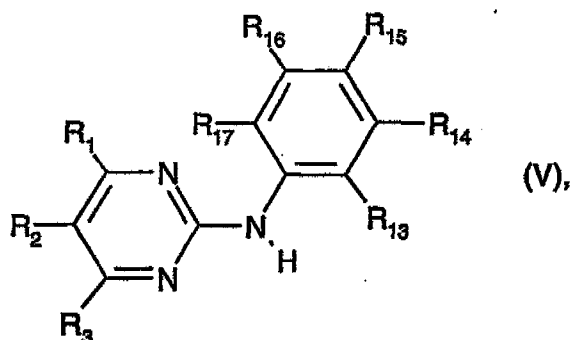


wherein R_{11} and R_{12} are each independently of the other lower alkyl and R_1 , R_2 and R_3 are as defined above, functional groups present in a compound of formula III, with the exception of the groups participating in the reaction, being if necessary in protected form, or a salt of such a compound, with a compound of formula IV



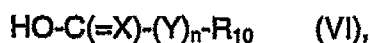
wherein the substituents are as defined above, functional groups present in a compound of formula IV, with the exception of the guanidino group participating in the reaction, being if necessary in protected form, or with a salt of such a compound, and any protecting groups present are removed, or

ii) reacting a compound of formula V



141
142

wherein one of the radicals R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} and R_{17} is a radical of the formula $-N(R_9)-H$, wherein R_9 is as defined above, and the remaining radicals R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} and R_{17} are each independently of the others hydrogen; lower alkyl that is unsubstituted or substituted by free or alkylated amino, piperazinyl, piperidyl, pyrrolidinyl or by morpholinyl; lower alkanoyl; trifluoromethyl; free, etherified or esterified hydroxy; free, alkylated or acylated amino; or free or esterified carboxy, and the remaining substituents are as defined above, functional groups present in a compound of formula V, with the exception of the amino group participating in the reaction, being if necessary in protected form, with a compound of formula VI



wherein the substituents and symbols are as defined above, functional groups present in a compound of formula VI, with the exception of the $HO-C(=X)$ group participating in the reaction, being if necessary in protected form, or with a reactive derivative of a compound of formula VI, and any protecting groups present are removed, or

iii) for the preparation of a compound of formula I wherein R_1 is pyridyl substituted at the nitrogen atom by oxygen, and wherein the other substituents and symbols are as defined above, converting a compound of formula I wherein R_1 is pyridyl into the N-oxido compound with a suitable oxidising agent, or

iv) for the preparation of a compound of formula I, wherein R_{10} is phenyl which is

- a) substituted by lower alkyl which is itself substituted by mono- or di-lower alkylamino or lower alkanoylamino, or
- b) substituted by an unsubstituted or substituted radical selected from the group consisting of benzylamino-, benzoylamino-, pyrrolidinyl-, piperidyl-, piperazinyl- and morpholinyl-lower alkyl, the substituents of said substituted radical being selected from the group consisting of cyano; lower alkyl; hydroxy- or amino-substituted lower alkyl; trifluoromethyl; hydroxy; lower alkoxy; lower alkanoyloxy; amino; mono- or di-lower alkylamino; lower alkanoylamino; benzoylamino; carboxy; lower alkoxycarbonyl and halogen, with the proviso that a substituted radical selected from piperazinyl-substituted lower alkyl is different from (4-methyl-piperazinyl)-methyl, and

143
142

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación	05-033812
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10775
	Folios	20

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/EP2003/010724		
Fecha de Presentación Internal.	Septiembre 26 de 2003		

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

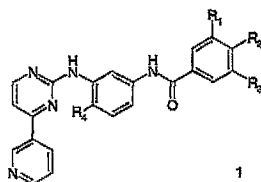
- | | | |
|-------------------------------|---|-----------------------------|
| 1.1. <u>Descripción:</u> | Folios: 5 a 76 | como se radicó inicialmente |
| 1.2. <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 77 a 83 | como se radicó inicialmente |
| 1.3. <u>Prioridad:</u> | REINO UNIDO 222514.2 del 27 de Septiembre de 2002
(corregido número de prioridad en folio 123) | |

2. Objeto de la invención

- **Título de la solicitud:** "NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINAMIDA Y EL USO DE LOS MISMOS".

El objeto de la solicitud de la presente invención consiste en:

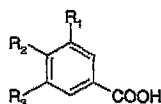
- **Reivindicaciones** de la 1 a la 6: Un compuesto de fórmula (I):



1

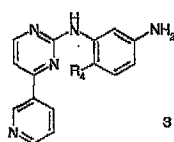
- **Reivindicación 7:** Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I), un óxido N o una sal del mismo, caracterizado porque:

Un compuesto de fórmula (2):



2

En donde el grupo carboxi -COOH está en forma activa, reacciona con la amina de fórmula (3):



3

En presencia de un agente de deshidratación, y una base inerte y/o catalizador

- **Reivindicación 8:** Una composición farmacéutica
- **Reivindicaciones 9, 10, 12 y 13:** Usos
- **Reivindicación 11:** Método de tratamiento

El problema a planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar nuevos derivados de N-(3-benzoilaminofenil)-4-piridil-2-pirimidinamina sustituidos, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas; éstos, activos para la terapia de una enfermedad que corresponde a una inhibición de actividad de quinasa de proteína, especialmente una enfermedad neoplásica.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta un compuesto de fórmula (I), un proceso para su preparación y una composición farmacéutica del mismo.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: **A61K 31/506**

3. De la solicitud de Patente

3.1 Título

El título de la presente solicitud debe ser específico al compuesto que están reivindicando y no al uso. Favor realizar el cambio pertinente.

3.2 Descripción (artículo 28 D. 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de la descripción se encontró falta de sustento debido a que:

- No hay información que permita concluir que el compuesto, su procedimiento de preparación y sus composiciones farmacéuticas Reivindicadas solucionan el problema técnico planteado y la misma no es explícita ni concreta en cuanto a las ventajas o el salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la técnica.
- En el capítulo descriptivo, no se encuentra el listado de los compuestos que desean proteger con sus respectivas estructuras.

3.2 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las **Reivindicaciones de la 1 a la 6:** reivindican un compuesto de fórmula (I); realizadas las sustituciones de los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 , se encuentran diversidad de grupos, como por ejemplo: "... **alquilo, alcoxi, aciloxi, amino, oxa-alquileo, aza-alquileo, ...**" sustituidos y no sustituidos, los compuestos resultantes de la fórmula (I) no están definiendo inequívocamente el alcance de la invención y si están ampliando el número de compuestos posibles, reclamados bajo la característica esencial de la fórmula (I).
- En las **Reivindicaciones 3, 5 y 6:** se está definiendo el acetileno en los radicales R^5 y R^6 ; pero el mismo no se encuentra definido en la reivindicación 1, por tanto siendo estas dependientes de la reivindicación 1, el mismo no correspondería al compuesto de fórmula (I); de igual manera en la reivindicación 6 se habla de compuestos como pirrolidino, piperidino, morfolino, ... los cuales no se encuentran de manera inequívocamente definidos en la reivindicación 1 de la cual dependen en los radicales R^5 y R^6 ; por tanto como están definidos, los mismos no corresponderían a los compuestos de fórmula (I).
- En la **Reivindicación 7:** los radicales de las fórmulas (2) y (3), no se encuentran inequívocamente definidos.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el verdadero alcance de su invención.

4. **Excepción a la patentabilidad** (artículo 20 D486 literal d)

La **Reivindicación 11** reclama **Método de Tratamiento**, y de acuerdo con la legislación Colombiana, éste **No** se considera para protección por patente.

5. **Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto** (artículos 14 y 21 D 486)

Las **Reivindicaciones 9, 10, 12 y 13** reclaman **Uso**, y de acuerdo con la legislación Colombiana, el uso reclamado **No** se considera para protección por patente.

6. Determinación del Estado de la Técnica

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

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: **Septiembre 27 de 2002**

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud; **acclarando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:**

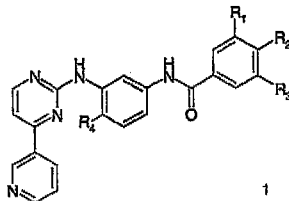
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 02/22597	N-PHENYL-2-PYRIMIDINE-AMINE DERIVATIVES	Marzo 21 de 2002

8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

8.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

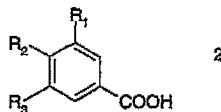
El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

- **Reivindicaciones de la 1 a la 6:** Un compuesto de fórmula (I):

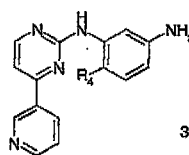


- **Reivindicación 7:** Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I), un óxido N o una sal del mismo, caracterizado porque:

Un compuesto de fórmula (2):



En donde el grupo carboxi -COOH está en forma activa, reacciona con la amina de fórmula (3):

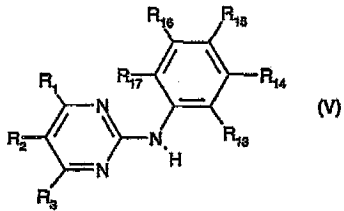


En presencia de un agente de deshidratación, y una base inerte y/o catalizador

- **Reivindicación 8:** Una composición farmacéutica

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-033812	D1: WO 02/22597
Un compuesto de fórmula (1): 1 R4= Hidrógeno, alquilo o halógeno R1= Hidrógeno o NR5R6 R2= Hidrógeno o NR5R6 R5 y R6 = Independientemente son: hidrógeno, alquilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, aciloxi-alquilo, carboxi-alquilo, alcoxycarbonilo-alquilo, amino-alquilo, alquilamino-alquilo, di(alquilo)-aminoalquilo, N-alquilpiperidino, N-alquilpirrolidinilo, o acilo R5 y R6 = juntos representan: alquilenos C4-6, oxa-alquilenos con un átomo de oxígeno y C3-4, aza-alquilenos con un átomo de nitrógeno y C3-4 donde el átomo de N se sustituye o no por alquilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo y en donde el alquilenos puede ser parcial o total insaturado y los átomos de carbono del alquilenos pueden sustituirse por alquilo inferior, hidroxi o alcoxi R3= Alquilo inferior, fluoroalquilo, hidroxi-alquilo o carbamoilo	Un compuesto derivado de la N-fenil-2-pirimidinamina, de fórmula (I): (I) R1= Piridinilo unido a un átomo de carbono R2= Hidrógeno R3= Hidrógeno R4= Hidrógeno o alquilo R5= Hidrógeno R6= Hidrógeno R8= Hidrógeno R7= -N(R9)-C(=X)-(Y)n-R10 R9= Hidrógeno X= Oxígeno Y= O ó NH n= 0 ó 1 R10= Fenilo sustituido o no sustituido por: amino mono o dialquilamino, alquilamino, formilo, alquilo sustituido por amino mono o dialquilamino, o alquilamino o bencilamino, benzoilamino, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolino, ... Págs. De la 38 a la 45 del documento
Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (1), que comprende hacer reaccionar: Un compuesto de fórmula (2): 2 En donde el grupo carboxi -COOH está en forma activa, reacciona con la amina de fórmula (3): 3 En presencia de un agente de deshidratación, y una base inerte y/o catalizador	Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (I): a. Un compuesto de fórmula (III): (III) Donde R11 y R12 son alquilo Reacciona con un compuesto de fórmula (IV): (IV) ó

147

	b. Un compuesto de fórmula (V):  (V) Donde R13, R14, R15, R16 y R17, al menos uno o dos es un grupo amino. Reacciona con un compuesto de fórmula (VI): $\text{HO-C(=X)-(Y)}_n\text{-R}_{10} \quad (\text{VI})$ Págs. De la 46 a la 48 del documento
Una composición farmacéutica que comprende: ✓ Un ingrediente activo, compuesto de fórmula (I) ✓ Y vehículo farmacéuticamente aceptable	Una composición farmacéutica, que comprende: • Un compuesto de fórmula (I) y • Excipientes farmacéuticamente aceptables Pág. 46 del documento

Compuestos de fórmula (I):

Comparando las características esenciales de la solicitud, las cuales corresponden a un compuesto de fórmula (I) el cual corresponde a derivados de N-(3-benzoilaminofenil)-4-piridil-2-pirimidinamina; el **documento del estado de la técnica más cercano es D1**, ya que divulga compuestos derivados de N-fenil-2-pirimidinamina los cuales presentan actividad inhibitoria de la proteína kinasa.

La **única diferencia con D1 de la presente solicitud** es que en ésta, los sustituyentes en el anillo en donde se encuentran los radicales **R1** y **R2**, son hidrógeno o un grupo amino. Pero esto **NO parece conceder un efecto técnico inesperado** ya que para el experto en la materia basándose en **D1** y motivado por tales sugerencias, **R1** y **R2** puede ser una de muchas posibilidades de selección; para así poder desarrollar compuestos derivados de N-(3-benzoilaminofenil)-4-piridil-2-pirimidinamina; con sustituciones diferentes a los ya conocidas en el estado del arte, conociendo los fundamentos de la síntesis orgánica y las propiedades de las Pirimidinas, sabe que por ejemplo, éstas pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos en el estado del arte y en su conocimiento básico hubiese llegado a obtener los compuestos correspondientes a ésta solicitud; de manera que **un experto en la materia lo lograría fácil y obviamente** sin necesidad de emplear **Habilidad Inventiva** para la obtención de estos compuestos.

En el capítulo descriptivo, folio **52** en adelante de la presente invención, muestra la descripción de las realizaciones preferidas a través de veintidós (18) ejemplos, en los que muestra la manera de obtenerlos; en vista a que no existen datos comparativos con compuestos iguales o de similar actividad a los ya conocidos en el estado del arte, por ejemplo con los compuestos del documento **D1**, no es posible determinar ni reconocer la ventaja inesperada que los compuestos de la invención presentan y estos, que impliquen un salto cuantitativo en relación con la técnica existente, ya que tanto los de la solicitud como los de **D1** son inhibidores de la de la proteína kinasa. Por tanto el efecto técnico que en la solicitud se dice presenta los compuestos de fórmula (I), no puede determinarse porque la descripción no presenta datos en tal sentido:

Ya que **no hay un efecto técnico apreciable** ni datos en la memoria descriptiva que así lo confirmen, no se logra ver la diferencia con **D1**; el **Problema Técnico Objetivo** fundamental de la Invención Reivindicada **no puede definirse por lo tanto**, en suministrar proporcionar nuevos derivados de N-(3-benzoilaminofenil)-4-piridil-2-pirimidinamina sustituidos, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas; éstos, activos para la terapia de una enfermedad que corresponde a una inhibición de actividad de kinasa de proteína, especialmente una enfermedad neoplástica.

Así que, el problema planteado en la solicitud, **sería solucionado fácilmente por el experto en la materia** ya que hubiese sido obvio obtener el compuesto de fórmula (I), teniendo en cuenta **D1**.

Proceso para la síntesis de un Compuesto de fórmula (I):

Comparando las características esenciales de la solicitud, las cuales corresponden a un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I); el **documento del estado de la técnica más cercano es D1**, porque divulga un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (I), divulgando reacciones convencionales a partir de materiales ya conocidos comercialmente o sintetizados de acuerdo a los métodos conocidos en el estado del arte; de derivados de las pirimidinaminas.

La **única diferencia con D1 de la presente solicitud** es que en la solicitud en el proceso de síntesis para obtener el compuesto de fórmula (I) se parte de un ácido benzoico sustituido o un derivado del mismo que se encuentra en forma activa y el cual reacciona con una 3-(4-(3-piridil)-2-pirimidinamino)anilina. Pero esto **NO parece conceder un efecto técnico inesperado** ya que para el experto en la materia basándose en **D1** y motivado por tales sugerencias y en su conocimiento básico de la síntesis orgánica y del estado del arte ya conocido sabe que por ejemplo, éstos pueden prepararse por rutas alternativas y ya conocidas en el estado del arte; hubiese llegado a encontrar una ruta de síntesis similar y/o alternativa para obtener el compuesto de fórmula (I), de manera que **un experto en la materia lo lograría fácil y obviamente** sin necesidad de emplear **Habilidad Inventiva** para dicho proceso de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Ya que **no hay un efecto técnico apreciable** ni datos en la memoria descriptiva que así lo confirmen; el **Problema Técnico Objetivo** fundamental de la Invención Reivindicada **no puede definirse por lo tanto**, en proporcionar nuevos derivados de N-(3-benzoilaminofenil)-4-piridil-2-pirimidinamina sustituidos, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas; éstos, activos para la terapia de una enfermedad que corresponde a una inhibición de actividad de kinasa de proteína, especialmente una enfermedad neoplástica.

Así que, el problema planteado en la solicitud, **sería solucionado fácilmente por el experto en la materia** ya que hubiese sido obvio plantear un proceso de síntesis similar y/o alternativo teniendo en cuenta **D1**.

Por tanto, **Carecen de Nivel Inventivo: el Compuesto de fórmula (I), el Proceso de síntesis del mismo y la Composición farmacéutica**; ya que son **alternativos** a los previamente conocidos en el estado de la técnica.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 02/22597	De la 1 a la 8	Nivel Inventivo

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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
22 AGO. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 1789	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
----------------------------------	--