

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72
BOGOTA 8, COLON

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Dep. 2020 NUECREACIONI
EVR 379 FASENACIONALI
Pg. 18.2

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 538

Referencia	:	Expediente No. 05.097.284
Asunto	:	Solicitud de Patente para DIHIDRO-PTERIDIONAS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION Y SU UTILIZACION COMO MEDICAMENTOS
Solicitante	:	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase	:	A61K 031/4375, A61K 031/4985, C07D 475/004
Publicada en	:	La Gaceta No. 576 Del 31 de mayo de 2007
Fecha de Solicitud	:	26 de septiembre de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$202.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 36155 de 28 de diciembre de 2006.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

Eric G. ...

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-13736-841-071-8
ASG\JGG\ID-113220\WPC13736
No. M-2007-113220\ASG

280
28

Superintendencia de Industria y Comercio
Calle 100 No. 100-100
Bogotá, D.C. 110001
Teléfono: (01) 227 4000
Fax: (01) 227 4001
Correo electrónico: atencion@sic.gov.co
Página web: www.sic.gov.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 93,940
FECHA : NOVIEMBRE 19 DE 2007

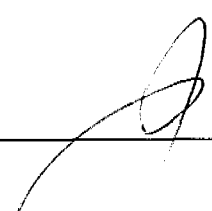
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48825375	19/11/2007	49,592,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	202,000.00
		TOTAL :	\$ 202,000.00

(CON) DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0020:13736-841-071-8

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 05-097284

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

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **576** DE

FECHA **30 DE JUNIO DE 2006** EL TERMINO HABIL EÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **28 DE SEPTIEMBRE DEL 2006**

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 _ _

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 March 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/19825 A1(51) International Patent Classification⁷: **C07D 475/00**,
A61K 31/505, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/US00/17037

(22) International Filing Date: 21 June 2000 (21.06.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

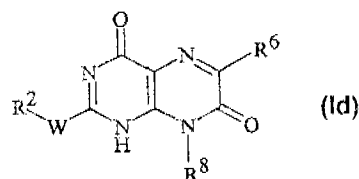
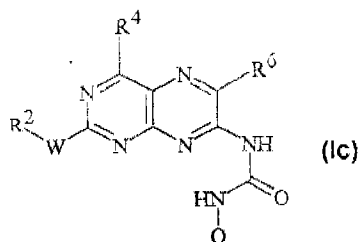
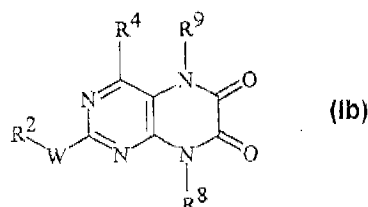
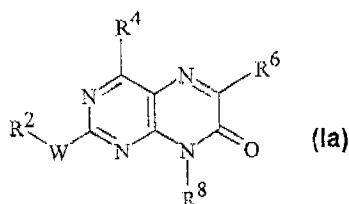
(30) Priority Data:
60/154,095 15 September 1999 (15.09.1999) US(71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DENNY, Williams,**
Alexander [NZ/NZ]; 165 Gossamer Drive, Pakuranga,
Auckland 1706 (NZ). **DOBRUSIN, Ellen, Myra** [US/US];2205 Winchell, Ann Arbor, MI 48104 (US). **KRAMER,**
James, Bernard [US/US]; 7128 Grenlock Drive, Sylva-
nia, OH 43560 (US). **MC NAMARA, Dennis, Joseph**
[US/US]; 304 Linda Vista, Ann Arbor, MI 48103 (US).
REWCASTLE, Gordon, William [NZ/NZ]; 107 Grande
Vue Road, Manurewa, Auckland 1702 (NZ). **SHOWAL-**
TER, Howard, Daniel, Hollis [US/US]; 3578 Lamplighter
Drive, Ann Arbor, MI 48103 (US). **TOOGOOD, Peter,**
Laurence [GB/US]; 2281 Sun Valley Drive, Ann Arbor,
MI 48108 (US).(74) Agents: **RYAN, M., Andrea**: Warner-Lambert Company,
201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 et al. (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AU, BA, BB,
BG, BR, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV,
MA, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, SG, SI,
SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: PTERIDINONES AS KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: Disclosed are compounds of Formulae (Ia), (Ib), (Ic), (Id) wherein: W is NH, S, SO, or SO₂; R² is (un)substituted aryl, (un)substituted heteroaryl, or (un)substituted carbocycle or heterocycle; Q is hydrogen or lower alkyl; R⁴ and R⁶ are the same or different and represent hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, (un)substituted aryl, (un)substituted heteroaryl, (un)substituted arylalkyl or (un)substituted heteroarylalkyl; and R⁸ is hydrogen, lower alkyl or an (un)substituted carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally hetero atoms selected from oxygen and nitrogen; or R⁸ is (un)substituted aryl, (un)substituted heteroaryl, (un)substituted arylalkyl or (un)substituted heteroarylalkyl. These compounds are useful for treating cell proliferative disorders, such as cancer and restenosis. These compounds are potent inhibitors of cyclin-dependent kinases (cdks) and growth factor-mediated kinases. The present invention also provides a method of treating cell proliferative disorders. Also provided by the present invention is a pharmaceutically acceptable composition containing a compound of Formula (I).

-3-

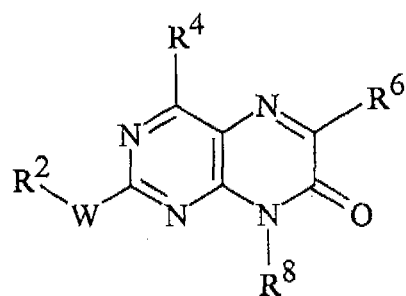
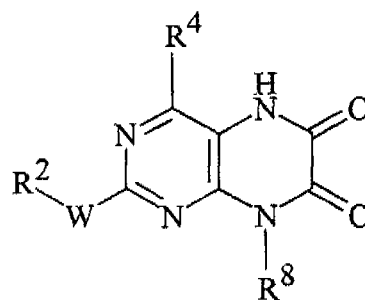
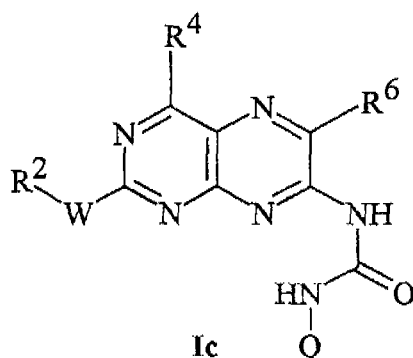
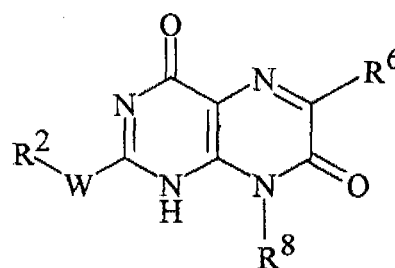
SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides novel pteridine compounds which function as inhibitors of cell cycle regulatory kinases such as the cyclin dependent kinases and Wee 1, as well as the growth factor-mediated tyrosine kinases. Thus, these

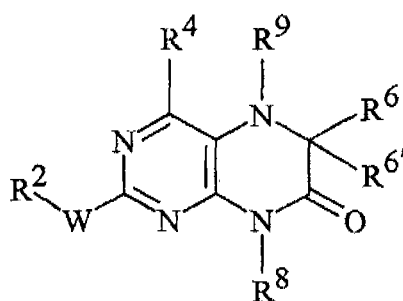
5 compounds are useful to treat cell proliferative disorders such as atherosclerosis and restenosis; cancer; angiogenesis; viral infections including DNA viruses such as herpes and RNA viruses such as HIV; fungal infections; type 1 diabetes and diabetic neuropathy and retinopathy; multiple sclerosis; glomerulonephritis; neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease; autoimmune diseases

10 such as psoriasis, rheumatoid arthritis, lupus; organ transplant rejection and host Vs. graft disease; Gout; polycystic kidney disease; and inflammation including inflammatory bowel disease. Accordingly, a broad embodiment of the invention is directed to compounds of general Formulas Ia, Ib, Ic, Id, and Ie:

-4-

**Ia****Ib****Ic**

Id



Ie

and pharmaceutically acceptable salts, esters, amides and prodrugs thereof.

wherein:

W is NH, O, S, SO, or SO₂;

5 R^2 is:

C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, (CH₂)_n-aryl,

COR⁴, (CH₂)_n-heteroaryl, and (CH₂)_n-heterocyclyl, wherein each of the

foregoing alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, and

heterocyclicyl groups can be unsubstituted or substituted with from 1 to

10

5 substituent groups selected from:

(a) halogen

-5-

- (b) amino, alkylamino, and dialkylamino
- (c) alkoxy, aminoalkoxy, alkylaminoalkoxy, and dialkylaminoalkoxy
- (d) phenyl, substituted phenyl, phenoxy, and substituted phenoxy
- (e) hydroxy
- 5 (f) thio, alkylthio
- (g) cyano
- (h) nitro
- (i) alkanoyl, aminoalkanoyl, alkylaminoalkanoyl, and
dialkylaminoalkanoyl
- 10 (j) aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, and dialkylaminocarbonyl
- (k) amino-C₃-C₇ cycloalkylcarbonyl, alkylamino-C₃-C₇
cycloalkylcarbonyl, and dialkylamino-C₃-C₇ cycloalkylcarbonyl
- (l) COZ, CO₂Z, SOZ, SO₂Z, and PO₃Z, where Z is hydrogen, hydroxy,
15 alkoxy, lower alkyl, substituted alkyl, amino, alkylamino,
dialkylamino, piperidiny, substituted piperidiny, morpholiny,
substituted morpholiny, piperazinyl, and substituted piperazinyl
- (m) a carbocyclic group containing from 3 to 7 ring members, one or two
of which may be a heteroatom selected from O or N, and wherein the
carbocyclic group may be substituted with one, two, or three
20 substituent groups selected from:
- (1) halogen
- (2) hydroxy
- (3) alkyl, aminoalkyl, alkyl and dialkylaminoalkyl
- (4) trifluoromethyl
- 25 (5) alkoxy
- (6) amino, alkylamino, dialkylamino, alkanoylamino
- (7) COZ, CO₂Z, SOZ, SO₂Z, or PO₃Z
- (8) aryl
- (9) heteroaryl
- 30 (10) (CH₂)_n morpholino
- (11) (CH₂)_n piperazinyl
- (12) (CH₂)_n piperadiny

-6-

(13) $(\text{CH}_2)_n$ tetrazolyl

(n) trifluoromethyl;

 R^4 , R^6 , $\text{R}^{6'}$, and R^9 are:

- 5 (a) the same or different and are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, or lower alkoxy, substituted alkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -alkenyl, $(\text{CH}_2)_n$ -alkynyl, $(\text{CH}_2)_n$ -cyano, amino, aminoalkoxy, phenoxy, hydroxy, trifluoromethyl, mono- or dialkylamino, mono- or dialkylaminoalkoxy, thiol, thioalkyl, nitrile, nitro, carboxylic acid, carboxylic acid esters, carboxamides, SO_3Z , PO_3Z , aminoalkanoyl, aminocarbonyl, amino- C_3 - C_7 -cycloalkylcarbonyl, and
- 10 N-mono- or N,N-dialkylaminocarbonyl;
- (b) the same or different and are independently $(\text{CH}_2)_n$ -aryl, $(\text{CH}_2)_n$ -heteroaryl, arylalkyl, or heteroarylalkyl, wherein each aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with up to five groups selected from halogen, hydroxy, lower alkyl, trifluoromethyl, substituted alkyl, alkenyl,
- 15 substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, lower alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, trifluoromethyl, thiol, thioalkyl, nitrile, nitro, carboxylic acid, carboxylic acid esters, carboxamide, SO_3Z , and PO_3Z ;

 R^8 is:

- 20 (a) hydrogen, lower alkyl, substituted alkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -alkenyl, $(\text{CH}_2)_n$ -alkynyl, or a $(\text{CH}_2)_n$ -carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are hetero atoms selected from oxygen and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two or three groups selected from the group consisting of halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, acetoxy, mono- or dialkylamino, aryl and
- 25 heteroaryl;
- (b) $(\text{CH}_2)_n$ -aryl, $(\text{CH}_2)_n$ -heteroaryl, arylalkyl, or heteroarylalkyl, wherein each aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with up to five groups selected from the group consisting of halogen, hydroxy, lower alkyl, substituted alkyl, lower alkoxy, amino, mono- or dialkylamino and
- 30 trifluoromethyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl,

-7-

thiol, thioalkyl, nitrile, nitro, carboxylic acid, carboxylic acid esters, carboxamides, SO_3Z , and PO_3Z ; and

n is an integer from 0 to 6;

provided that R^8 is other than hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl when R^2 is methyl, ethyl, or acetyl.

It is noted that when R^4 in Formula Ia is OH, then Ia is the tautomer of Id.

It will also be noted that R^6 and $\text{R}^{6'}$ can be taken together to form 6-keto compounds such as Formula Ib.

The present invention also provides a pharmaceutically acceptable composition that comprises a compound of Formulas Ia, Ib, Ic, Id, and Ie together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

The present invention also provides methods for inhibiting cell cycle regulatory kinases such as cyclin-dependent kinase, Wee 1 and growth factor-mediated tyrosine kinase enzymes comprising administering a pteridine of the above formulas to a mammal.

The present invention also provides a method of treating subjects suffering from diseases caused by cellular proliferation. The method comprises inhibiting proliferation of tumorigenic cells of epithelial origin and vascular smooth muscle proliferation, and/or cellular migration, by administering a therapeutically effective amount of a compound of Formulas Ia, Ib, Ic, Id, and Ie to a subject in need of treatment.

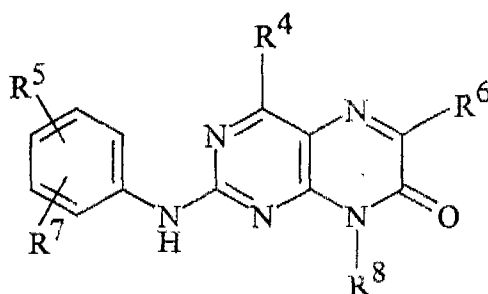
The invention also provides the above compounds useful in the diagnosis and treatment of cancer, psoriasis, vascular smooth muscle cell proliferation associated with atherosclerosis and postsurgical vascular stenosis and restenosis in mammals.

The present invention also provides a method of treating subjects suffering from diseases caused by DNA tumor viruses such as herpes viruses comprising administering a pteridine of the above formulas.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The pteridines provided by this invention are those described by the general Formulas Ia, Ib, Ic, Id, and Ie set forth above, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof.

Preferred among the compounds of Formulas Ia, Ib, Ic, Id, and Ie are the compounds of Formula II:



II

wherein R⁴, R⁶, and R⁸ are as defined above, and

R^5 and R^7 are:

- (a) the same or different and are selected from hydrogen, halogen, amino, aminoalkoxy, lower alkoxy, phenoxy, hydroxy, thiol, thioalkyl, nitrile, nitro, phenyl, substituted phenyl, heteroaryl, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, trifluoromethyl, mono- or dialkylamino, mono- or dialkylaminoalkoxy, aminoalkanoyl, aminocarbamoyl, amino-C₃-C₇-cycloalkylcarbonyl, N-mono- or N,N-dialkylaminocarbonyl, or CO₂Z, COZ, SO₂Z, or PO₃Z where Z is H lower alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, piperidinyl, morpholinyl or piperazinyl (substituted or unsubstituted);
- (b) lower alkyl unsubstituted or substituted with one or two groups selected from lower alkoxy, halogen, amino, hydroxy, mono- or dialkylamino, aryl or a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are hetero atoms selected from oxygen and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two or three

-9-

- groups independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or mono- or dialkylamino; or
- (c) a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are hetero atoms selected from oxygen and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two or three groups independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, lower alkyl, branched alkyl, trifluoromethyl, lower alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, aryl, heteroaryl, carboxylic acid, carboxamide, carboxylic acid ester, morpholinoalkyl, piperazinylalkyl, piperidinylalkyl, tetrazolylalkyl, aminoalkyl, and aminoalkanoyl.

Preferred compounds of Formula II are those in which:

- (a) R^4 is hydrogen;
- (b) R^6 is hydrogen, halogen, substituted or unsubstituted alkyl, aryl or heteroaryl, where such aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one to five groups selected from hydroxy, amino, carboxy, NH-CHO, halogen, lower alkyl, or lower alkoxy;
- (c) R^8 is lower alkyl or a carbocyclic group containing from 3-7 members;
- (d) R^7 is hydrogen or halogen; and
- (e) R^5 is in the 4-position (ie, *para*), and is selected from halogen, mono- or dialkylaminoalkoxy, N-mono- or N,N-dialkylcarbamoyl, $(CH_2)_n$ -carboxylic acid, $(CH_2)_n$ -carboxylic acid ester or amide, $(CH_2)_n$ -SO₂Z, $(CH_2)_n$ -PO₃Z, or a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are hetero atoms selected from oxygen and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with lower alkyl, acyl, morpholinoalkyl, piperazinylalkyl, piperidinylalkyl, tetrazolylalkyl, aminoalkyl, and alkanoylamino.

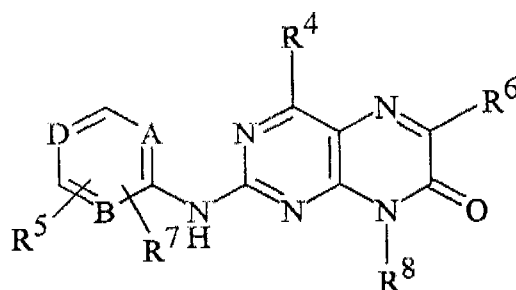
More preferred compounds of Formula II are those wherein:

- (a) R^4 is hydrogen;
- (b) R^8 is methyl, ethyl, or cyclopentyl;
- (c) R^7 is hydrogen;

-10-

- (d) R^5 is in the 4-position and is selected from mono- or dialkylaminoalkoxy, N-mono- or N,N-dialkylcarbamoyl, or a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are hetero atoms selected from oxygen and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with lower alkyl, acyl, morpholinoalkyl, piperazinylalkyl, piperadinylalkyl, tetrazolylalkyl, aminoalkyl, and alkanoylamino; and
- (e) R^6 is hydrogen or methyl, phenyl or 4-pyridyl, wherein phenyl and pyridyl groups are unsubstituted or substituted with up to five groups selected from the group consisting of chlorine, fluorine, hydroxy, methyl, amino, carboxy, and methoxy.

In addition, the present invention also encompasses preferred compounds of the Formula III:



III

wherein R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , and R^8 are as defined above; and

A, B, and D are the same or different and represent N or CH, provided that at least one of A, B or D is CH.

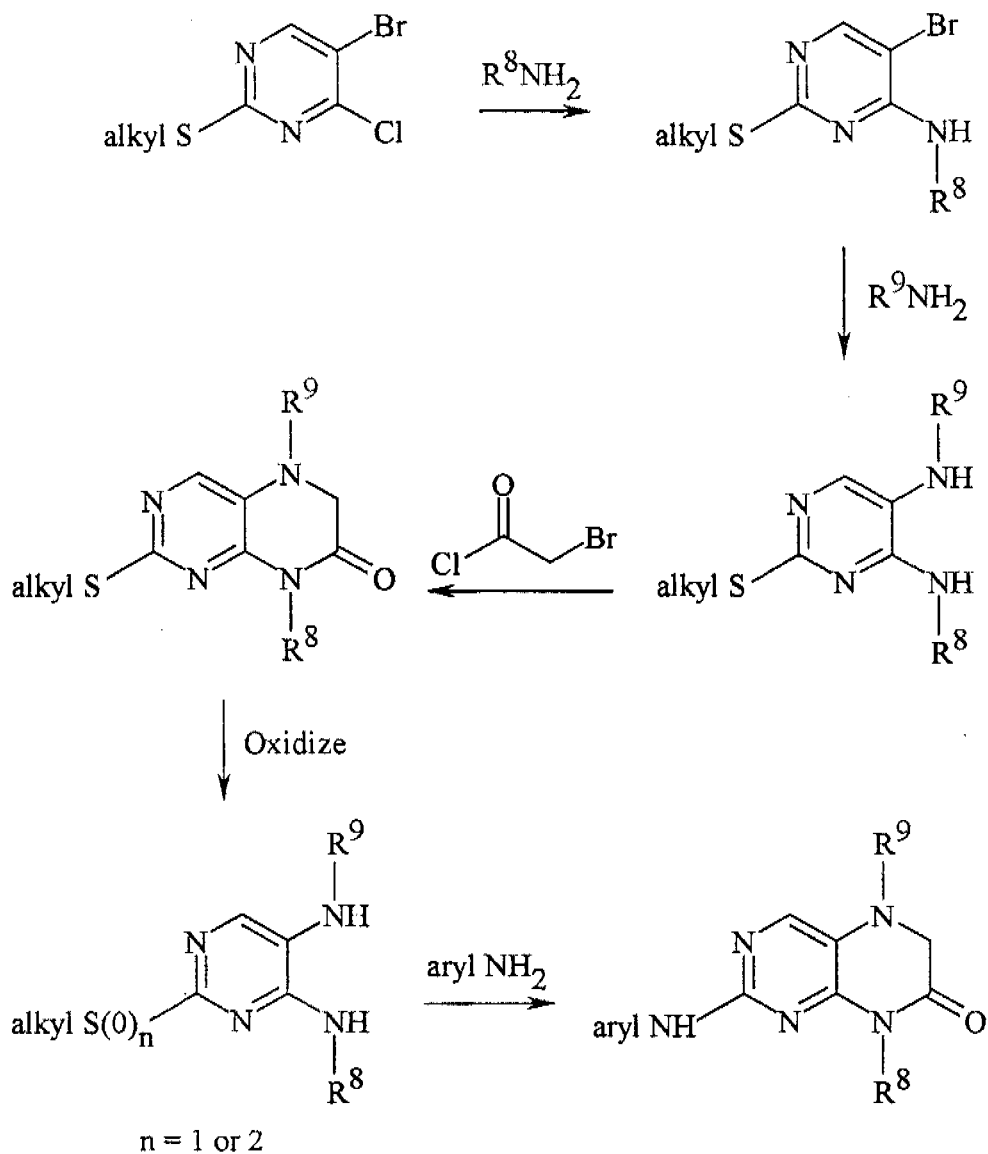
Preferred compounds of Formula III are those in which only one of A, B, and D is N; R^5 and R^7 are hydrogen; R^8 is lower alkyl or a carbocyclic group containing from 3-7 members; R^4 is hydrogen and R^6 is hydrogen, aryl, or pyridyl unsubstituted or substituted with up to five groups selected from hydroxy, amino, carboxy, halogen, lower alkyl, or lower alkoxy.

More preferred compounds of Formula III are those in which D is N; A and B are CH; R^4 is hydrogen; R^6 is hydrogen, aryl, or pyridyl unsubstituted or substituted with up to four groups selected from halogen, hydroxy, lower alkyl, and lower alkoxy; and R^8 is methyl, ethyl, or cyclopentyl.

291
291

-39-

Scheme III



The pteridine ureas of Formula Ic can be conveniently prepared by acylating a 7-amino pteridine, which in turn is readily prepared using a 4,5-diaminopyrimidino. This is illustrated in Scheme IV below:

-84-

Table 2 (cont'd)

Cmpd No.	WEE10Y IC ₅₀ (μ m)	C-src IC ₅₀ (μ m)	FGF IC ₅₀ (μ m)	PDGF IC ₅₀ (μ m)	CDK4D IC ₅₀ (μ m)	CDK2A IC ₅₀ (μ m)	CDK1B IC ₅₀ (μ m)	CDK2E IC ₅₀ (μ m)
18	>50	20	0.23					
19	7.4	1.45						
20	7.07	0.12						
21	>50	6.8	0.054					
22	>50	47	0.16					
23								
24		4.35						
52		>50			1.8	0.53		4.5
53								
62	0.077							

The following examples further illustrate typical pharmaceutical formulations provided by this invention.

Example 7

Preparation of Pharmaceutical Compositions

- 5 1. A pharmaceutical formulation in the form of hard gelatin capsules for oral administration are prepared using the following ingredients:

	Quantity (mg/capsule)
Active compound	250
Starch powder	200
Magnesium stearate	10
Total	460 mg

-85-

The above ingredients are mixed and filled into hard gelatin capsules in 460 mg quantities. A typical active ingredient is 6-(3,4-diethoxyphenyl)-2-[4-(2-diethylaminoethoxy)-phenylamino]-8-n-butyl-8H-pteridin-7-one. The composition is administered from 2 to 4 times a day for treatment of postsurgical restenosis.

2. Formulation for Oral Suspension

Ingredient	Amount
8-Sec-butyl-2-phenylamino-8H-6-(2,3-difluorophenyl)-7-one	500 mg
Sorbitol solution (70% N.F.)	40 mL
Sodium benzoate	150 mg
Saccharin	10 mg
Cherry Flavor	50 mg
Distilled water q.s. ad	100 mL

The sorbitol solution is added to 40 mL of distilled water, and the naphthyridine is suspended therein. The saccharin, sodium benzoate, and flavoring are added and dissolved. The volume is adjusted to 100 mL with distilled water. Each milliliter of syrup contains 5 mg of active ingredient. The suspension is well-suited for the oral treatment and prevention of atherosclerosis.

3. Tablets each containing 60 mg of active ingredient

Active ingredient	60 mg
Starch	45 mg
Microcrystalline cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidone (as 10% solution in water)	4 mg
Sodium carboxymethyl starch	4.5 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
Talc	1.0 mg
Total	150 mg

The active ingredients, starch and cellulose, are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The solution of polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powders and then passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules are dried at 50-60°C and passed through a No. 18 mesh U.S.

-86-

sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, and talc, previously passed through a No. 60 mesh U.S. sieve, are then added to the granules which, after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets each weighing 150 mg.

5 A typical active ingredient utilized in the above preparation is the compound of Example 6 (7). This formulation is well-suited for prevention and treatment of psoriasis.

4. A parenteral composition suitable for administration by injection is prepared by dissolving 100 mg of 6-pyridine-2yl-8-(1-ethylpropyl)-2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pteridine-7-one in 250 mL of 0.9% aqueous sodium chloride solution and adjusting the pH of the solution to about 7.0. This formulation is well-suited for the treatment of cancer, for example breast cancer, leukemia, prostate cancer, bladder carcinomas, colorectal cancer, and small-cell lung carcinoma.

10

15 5. Preparation for Suppositories

A mixture of 500 mg of 2-(3-methyl-4-fluorophenyl)amino-8-cyclohexyl-8H-pteridine-7-one hydrochloride and 1500 mg of theobroma oil are blended to uniformity at 60°C. The mixture is cooled to 24°C in tapered molds. Each suppository will weigh about 2 g and can be administered from 1 to 2 times each day for treatment of inflammatory bowel disease.

20

6. Topical Preparation

Ingredient	Amount (mg)
8-Methyl-2-(4-methoxyphenylamino)-6-phenyl-8H-pteridin-7-one	20
Propylene Glycol	100
White Petrolatum	500
Cetearyl Alcohol	50
Glyceryl Stearate	100
PEG 100 Stearate	100
Ceteth-20	50
Ammonobasic Sodium Phosphate	80
TOTAL	1000

The above ingredients are mixed and filled into hard gelatin capsules in 460 mg quantities. A typical active ingredient is 6-(3,4-diethoxyphenyl)-2-[4-(2-diethylaminoethoxy)-phenylamino]-8-n-butyl-8H-pteridin-7-one. The composition is administered from 2 to 4 times a day for treatment of postsurgical

restenosis.

2. Formulation for Oral Suspension

Ingredient	Amount
8-Sec-butyl-2-phenylamino-8H-6-(2,3-difluorophenyl)-7-one	500 mg
Sorbitol solution (70% N.F.)	40 mL
Sodium benzoate	150 mg
Saccharin	10 mg
Cherry Flavor	50 mg
Distilled water q.s. ad	100 mL

The sorbitol solution is added to 40 mL of distilled water, and the naphthyridine is suspended therein. The saccharin, sodium benzoate, and flavoring are added and dissolved. The volume is adjusted to 100 mL with distilled water.

Each milliliter of syrup contains 5 mg of active ingredient. The suspension is well-suited for the oral treatment and prevention of atherosclerosis.

3. Tablets each containing 60 mg of active ingredient

Active ingredient	60 mg
Starch	45 mg
Microcrystalline cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidone (as 10% solution in water)	4 mg
Sodium carboxymethyl starch	4.5 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
Talc	1.0 mg
Total	150 mg

The active ingredients, starch and cellulose, are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The solution of polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powders and then passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules are dried at 50-60°C and passed through a No. 18 mesh U.S.



295
295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., **Marzo 07 de 2008**

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	05-097284
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	4274
	Folios	23

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional **PCT/EP2003/001935**

Fecha de Presentación Internal. **Febrero 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. Descripción: Folios: **114 a 217** (como se radicó inicialmente)

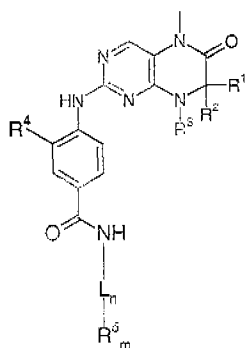
1.2. Reivindicaciones: Folios: **217 a 227** (como se radicó inicialmente)

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **"DIHIDRO-PTERIDIONAS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION Y SU UTILIZACION COMO MEDICAMENTOS"**

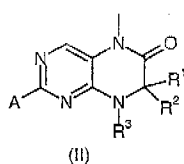
El objeto de la solicitud de la presente invención consiste en:

- **Reivindicaciones** de la **1** a la **8**: Compuestos de fórmula general (I):

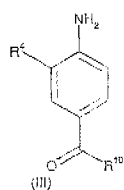


- **Reivindicación 9:** Método de tratamiento
- **Reivindicación 10:** Preparados farmacéuticos
- **Reivindicación 11:** Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I); caracterizado porque se hace reaccionar:

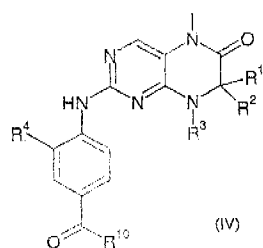
(a) Un compuesto de fórmula (II):



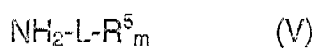
(b) Con un compuesto eventualmente sustituido de fórmula general (III):



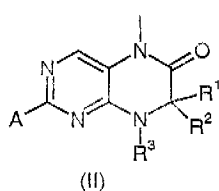
(c) Y eventualmente, a continuación, el producto de la fórmula general (IV):



(d) Se hace reaccionar con una amina de fórmula general (V):



- **Reivindicación 12:** Compuesto de fórmula (II), siendo A un grupo lábil:



El **problema planteado en esta solicitud es la necesidad** de encontrar compuestos que actúen como agentes inhibidores de específicas cinasas del ciclo celular; utilizados en las enfermedades que se caracterizan por presentar una proliferación celular excesiva o anómala.

Para **solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta** compuestos de fórmula general (I), preparados farmacéuticos y un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I).

- El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: **A61K 31/4375 y A61K 31/4985**

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de la descripción se encontró falta de sustento debido a que, en el capítulo descriptivo:

1. No se encuentran soportados los: **tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas**; específicos para los compuestos de fórmula general (I); como tampoco su actividad farmacológica.
2. El efecto de los compuestos conformes al invento se determinaron en los siguientes ensayos:
 - Citotoxicidad en células tumorales humanas cultivadas
 - En un análisis de FACS (el cual no se encuentra definido)

En los mismos se encontró:

- Que no definen inequívocamente a que compuestos se le realizaron los ensayos, solamente indica "los compuestos de fórmula general (I).
 - La no existencia de resultados de los ensayos descritos, que corroboren la efectividad de los mismos
 - La no existencia de datos comparativos con el estado del arte previo, que indiquen realmente el salto inventivo obtenido con dichos compuestos
3. No se encuentra soportado en el capítulo descriptivo, cuando la solicitud dice: "Los compuestos de fórmula general (I) pueden pasar a utilizarse a solas o en combinación con otras sustancias activas conformes al invento, eventualmente también en combinación con otras sustancias activas farmacológicamente". (Folio 211).

La descripción no es explícita y concreta en cuanto a las ventajas o el salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la técnica.

De conformidad con las consideraciones anteriormente expuestas, se solicita al interesado cumplir con el requisito de claridad y concisión en la solicitud de patente y además ajustar tanto su capítulo descriptivo como reivindicatorio de acuerdo al objeto real de la invención.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

298

298

- Las **Reivindicaciones** de la **1** a la **5** : reivindican un compuesto de fórmula general (I); realizadas las sustituciones de los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L, n y m, se encuentran para las sustituciones respectivas diversidad de grupos, como por ejemplo: "... **alquenilo, alquilo, heterocicloalquilo, arilo, policicloalquilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, halo, hidroxilo, morfolinilo, piperidinilo, Piperazinilo, piperazinilcarbonilo, pirrolidinilo, tropenilo, azacicloheptilo, sulfonilo, ...**" son compuestos resultantes de la fórmula (I) alifáticos, aromáticos, heterocíclicos, no definiendo inequívocamente el alcance de la invención y ampliando el número de compuestos posibles, reclamados bajo la característica esencial de la fórmula (I).
- En las **Reivindicaciones** de la **1** a la **5**, : el solicitante no es claro cuando incluye en sus reivindicaciones expresiones como: "**eventualmente en su forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente, de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas**". Al realizar esta lectura, se encuentra que resulta imprecisa, dado que no especifican con exactitud el (los) compuesto (s) a los cuales se refiere con dichos términos. Por tanto no se aceptan como aparecen.
- En las **Reivindicaciones 7 y 8**: Se pretende proteger un compuesto de fórmula (I), pero el mismo está definido en ésta por su uso y no por sus características esenciales.
- En las **Reivindicaciones** de la **1** a la **5** y de la **10** a la **12**: las palabras y/o expresiones: "iguales o diferentes", "eventualmente", "enlazador", "eventualmente puenteado", "radical elegido", "grupo lábil"; no son concisas, y son muy amplias; por tanto no permiten delimitar allí la materia a proteger.

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 9** reclama **MÉTODOS DE TRATAMIENTO**, y de acuerdo con la legislación Colombiana, éstos **NO** se consideran para protección por patente.

5. **Determinación del Estado de la Técnica**

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

- Fecha de la solicitud internacional: **Febrero 26 de 2003**

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; **aclorando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:**

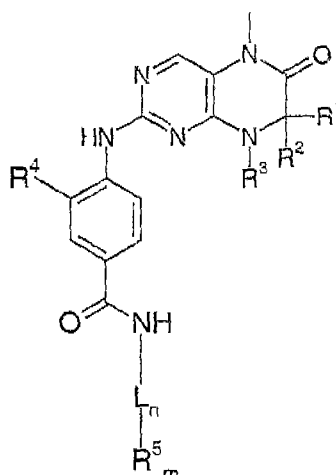
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 01/19825	PTERIDINONES AS KINASE INHIBITORS	Marzo 22 de 2001

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

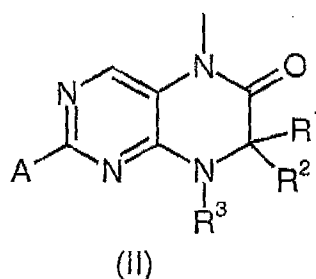
6.1 Novedad (artículo 16 D486)

La Novedad se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

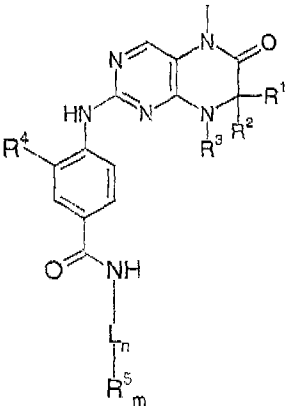
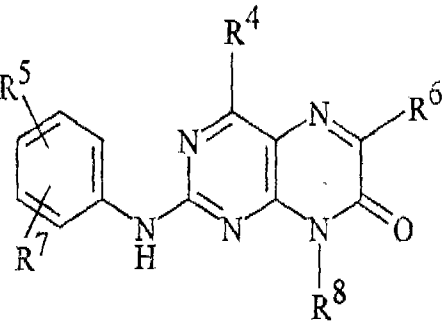
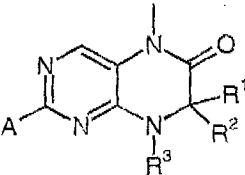
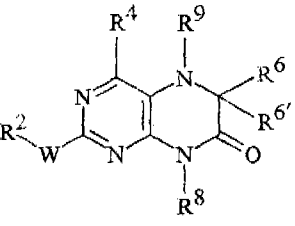
- **Reivindicaciones de la 1 a la 8:** Compuestos de fórmula general (I):



- **Reivindicación 10:** Preparados farmacéuticos
- **Reivindicación 12:** Compuesto de fórmula (II), siendo A un grupo lábil:



La solicitud del Compuesto de fórmula (I) como esta indicada anteriormente, se encuentra ampliamente divulgada en la publicación **WO 01/19825**, como a continuación se evidencia:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-097284	D1 = WO 01/19825
1. Compuestos de fórmula general (I):  (I) R1= H o alquilo C1-6 R2= H o alquilo C1-6 Cuando R1 y R2 están unidos, pueden formar un puente de alquilo de 2 a 5 átomos de carbono con uno a dos heteroátomos R3= Hidrogeno, alquilo de C1-12, alquenilo C2-12, alquinilo C2-12, ariloC6-14, cicloalquilo C3-12, cicloalquenilo C3-12, policicloalquilo C7-12, espirocicloalquilo C5-12, ... R4= Hidrogeno, -CN, hidroxil, NR6R7, halo, ... L= es un enlazador, que puede ser alquilo C2-10, alquenilo C2-10, arilo C6-14, ... n= 0 ó 1 R5= morfonilo, piperidinilo, Piperazinilo, piperazinil carbonilo, pirrolidino, tropenilo, R8-dicetometilpiperazinilo, sulfoxomorfolino, ...	1. Un compuesto de fórmula (II):  (II) R4= Hidrogeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior, alquilo sustituido, amino, fenoxi, tioalquilo, nitrilo, ... R5= esta en la posición 4 (en para) y se selecciona de una amida del ácido (CH2)n-carboxílico; sustituido y no sustituido por: alquilo inferior, acilo, morfolinoalquilo, piperazinilalquilo, piperadinilalquilo, tetrazolilalquilo, aminoalquilo,... R6= Hidrogeno, halo, alquilo, arilo, heteroarilo,... R7= Hidrogeno, halo, NR6R7, amino, fenoxi, hidroxil, tiol, ... R8= Hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, (CH2)n-arilo, (CH2)n-heteroarilo, carbociclo de C3-7, ... Resumen y Págs. del 8 a la 10 del documento.
2. Preparados farmacéuticos.	2. Composiciones farmacéuticas. Págs. De la 84 a la 86 del documento.
3. Compuesto de fórmula (II), donde A es un grupo lábil:  (II) R1= H o alquilo C1-6 R2= H o alquilo C1-6 Cuando R1 y R2 están unidos, pueden formar un puente de alquilo de 2 a 5 átomos de carbono con uno a dos heteroátomos R3= Hidrogeno, alquilo de C1-12, alquenilo C2-12, alquinilo C2-12, ariloC6-14, cicloalquilo C3-12, cicloalquenilo C3-12, policicloalquilo C7-12, espirocicloalquilo C5-12, ...	3. Un compuesto de fórmula (Ie):  Ie W= NH R2= alquilo, alquenilo, ... R4= Hidrogeno, halo, alquilo, arilo, ... R6= Hidrogeno, halo, alquilo, arilo, heteroarilo, ... R6'= Hidrogeno, halo, alquilo, arilo, heteroarilo ... R8= Hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, (CH2)n-arilo, (CH2)n-heteroarilo, carbociclo de C3-7, ... R9= Hidrogeno, halo, alquilo, arilo, ... Resumen y Págs. del 3 a la 7 del documento.

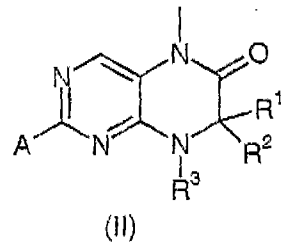
Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad **D1**, esta dependencia se permite señalar que existe afectación al requisito de Novedad, ya que resulta idéntico al publicado en el estado de la técnica; y que la solicitud es una generalidad de la anterioridad. Es decir que los Compuestos de fórmula general (I), el Compuesto de fórmula (II) como tal, no son nuevos ni sus preparados farmacéuticos correspondientes.

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

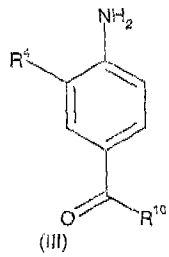
El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

- **Reivindicación 11:** Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I); caracterizado porque se hace reaccionar:

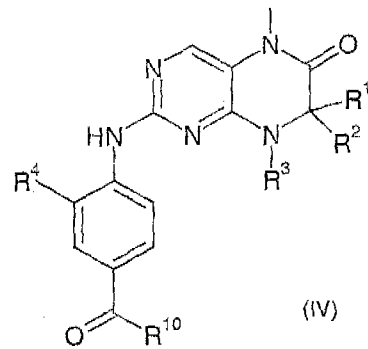
(a) Un compuesto de fórmula (II):



(b) Con un compuesto eventualmente sustituido de fórmula general (III):



(c) Y eventualmente, a continuación, el producto de la fórmula general (IV):



(d) Se hace reaccionar con una amina de fórmula general (V):



CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-097284	D1 = WO 01/19825
Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), caracterizado porque se hace reaccionar: (a) Un compuesto de fórmula (II): (II) (b) Con un compuesto eventualmente sustituido de fórmula general (III): (III) (c) Y eventualmente, a continuación, el producto de la fórmula general (IV): (IV) (d) Se hace reaccionar con una amina de fórmula general (V): $\text{NH}_2\text{-L-R}^5_m$ (V)	Preparación de la Pteridinas, mediante procesos sintéticos; pasos que comprende: Este proceso se utiliza para la obtención de los compuestos de fórmula general (Ia) y (Ie): Ia Ie El esquema de reacción general es el siguiente: alkyl S $\xrightarrow{\text{R}^8\text{NH}_2}$ alkyl S $\xrightarrow{\text{R}^9\text{NH}_2}$ alkyl S $\xrightarrow{\text{Cl-C(=O)-R}}$ pteridine $\xrightarrow{\text{Oxidize}}$ pteridine $\xrightarrow{\text{aryl NH}_2}$ pteridine $n = 1 \text{ or } 2$

Un Procedimiento para la preparación de un Compuesto de Fórmula (I):

Comparando las características esenciales de la solicitud, las cuales corresponden a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) el cual corresponde al grupo de las Pteridinas; el **documento del estado de la técnica más cercano** es D1, ya que divulga la Preparación de la Pteridinas, mediante procesos sintéticos, para obtener compuestos de fórmula general (Ia) y (Ie); los cuales son Pteridinas.

La **única diferencia con D1 de la presente solicitud** es que en la solicitud el proceso de preparación para obtener el compuesto de fórmula (I) utiliza un compuesto de partida el cual es un intermediario, y el mismo se puede obtener a partir del compuesto de partida de **D1**; además en **D1** se sugiere la misma sustitución de R10 del compuesto obtenido (IV) en la solicitud. Pero esto **NO parece conceder un efecto técnico inesperado** ya que para el experto en la materia basándose en este documento y en los fundamentos de la química orgánica, sabe que los compuestos de la Pteridinas pueden prepararse mediante cualquier proceso sintético estándar comúnmente usado y en su conocimiento básico hubiese llegado a obtener los compuestos derivados de la Pteridinas 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.

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**, en la necesidad de encontrar compuestos que actúen como agentes inhibidores de específicas cinasas del ciclo celular; utilizados en las enfermedades que se caracterizan por presentar una proliferación celular excesiva o anómala; ya que los mismos ya existen en el estado de la técnica.

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 preparación similar y/o alternativo teniendo en cuenta **D1**.

Por tanto, **Carece de Nivel Inventivo:** el **Proceso de preparación del Compuesto de fórmula (I)**; ya que es **alternativo** a los previamente conocidos en el estado de la técnica.

6. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/19825	De la 1 a la 8 y de la 10 a la 12	Novedad y 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

CONCEPTO TÉCNICO No. 408

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202080