

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

173
123

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-003379- -00001-0000

Fecha: 2008-01-09 16:38:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 538 PETICION Folios: 2

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 07.003.379
Asunto : Solicitud de Patente para **DERIVADOS DE PIRIDO-
PIRIDO PIRIMIDINA, PREPARACION DE LOS
MISMOS, USO TERAPEUTICO DE LOS MISMOS
PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER**
Solicitante : **SANOFI-AVENTIS**
Clase : A61K 031/519, C07D 417/004, C07D 417/004
Publicada en : La Gaceta No. **578** Del 31 de julio de 2007
Fecha de Solicitud : 15 de enero de 2007

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 I 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 \$420.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 44372 de 26 de diciembre de 2007.

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,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-14775-841-037-6
ASGIAHP\ID-116074\WPC14775
No. M-2008-116074\ASG

125
105

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-03379

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 578 DE

FECHA 31 DE JULIO DE 2007 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 26 DE OCTUBRE 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

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



126
176

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: C07D 471/04, A61K 31/44, 31/505 // (C07D 471/04, 221:00, 221:00) (C07D 471/04, 239:00, 221:00)	A2	(11) International Publication Number: WO 96/15128 (43) International Publication Date: 23 May 1996 (23.05.96)
(21) International Application Number: PCT/US95/14700 (22) International Filing Date: 13 November 1995 (13.11.95) (30) Priority Data: 08/339,051 14 November 1994 (14.11.94) US 08/539,410 6 November 1995 (06.11.95) US (71) Applicant: WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US). (72) Inventors: BLANKLEY, Clifton, John; 3724 Vorhies Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). DOHERTY, Annette, Mar- ian; 106 Tulip Tree Court, Ann Arbor, MI 48103 (US). HAMBY, James, Marino; 4390 Chad Court, Ann Arbor, MI 48103 (US). PANEK, Robert, Lee; 404 Kings Way, Can- ton, MI 48188 (US). SCHROEDER, Mel, Conrad; 7858 Ridgeway Court, Dexter, MI 48130 (US). SHOWALTER, Howard, Daniel, Hollis; 3578 Lamplighter Drive, Ann Ar- bor, MI 48103 (US). CONNOLLY, Cleo; 36367 Hammer Lane, Livonia, MI 48152 (US). (74) Agents: RYAN, M., Andrea; Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US) et al.	(81) Designated States: AM, AU, BG, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MD, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, UA, UZ, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE); Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>	
(54) Title: 6-ARYL PYRIDO[2,3-d]PYRIMIDINES AND NAPHTHYRIDINES FOR INHIBITING PROTEIN TYROSINE KINASE MEDIATED CELLULAR PROLIFERATION (57) Abstract 6-Aryl pyrido[2,3-d]pyrimidines and naphthyridines are inhibitors of protein tyrosine kinase, and are thus useful in treating cellular proliferation mediated thereby. The compounds are especially useful in treating atherosclerosis, restenosis, psoriasis, as well as bacterial infections.		

127
127

-1-

6-ARYL PYRIDO[2,3-d]PYRIMIDINES AND NAPHTHYRIDINES FOR
INHIBITING PROTEIN TYROSINE KINASE
MEDIATED CELLULAR PROLIFERATION

5

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to inhibition of protein tyrosine kinase (PTK) mediated cellular proliferation.
10 More specifically, this invention relates to the use of pyrido[2,3-d]pyrimidines and naphthyridine compounds in inhibiting cellular proliferation and protein tyrosine kinase enzymatic activity.

15

BACKGROUND OF THE INVENTION

Many disease states are characterized by the uncontrolled proliferation and differentiation of
20 cells. These disease states encompass a variety of cell types and maladies such as, cancer, atherosclerosis, and restenosis. Growth factor stimulation, autophosphorylation, and the phosphorylation of intracellular protein substrates are important
25 biological events in the pathomechanisms of proliferative diseases.

In normal cells, the phosphorylation of tyrosine residues on protein substrates serves a critical function in intracellular growth signaling pathways
30 initiated by stimulated extracellular growth factor receptors. For example, the association of growth factors such as Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Fibroblast Growth Factor (FGF), and Epidermal Growth Factor (EGF) with their respective extracellular
35 receptors activates intracellular tyrosine kinase enzyme domains of these receptors, thereby catalyzing

128
128

-5-

wherein

X is CH or N;

B is halo, hydroxy, or NR_3R_4 ;

R_1 , R_2 , R_3 , and R_4 independently are hydrogen,

5 $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl, Ar' , amino,

$\text{C}_1\text{-C}_8$ alkylamino or di- $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkylamino; and wherein

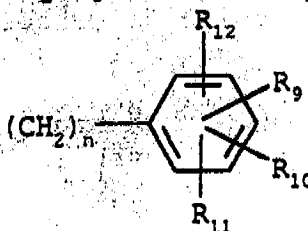
the alkyl, alkenyl, and alkynyl groups may be

substituted by NR_5R_6 , where R_5 and R_6 are independently

hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl,

10

$\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cycloalkyl or $(\text{CH}_2)_n$ —



, and wherein

15

any of the foregoing alkyl, alkenyl, and alkynyl groups

may be substituted with hydroxy or a 5- or 6-membered

carbocyclic or heterocyclic ring containing 1 or

2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and

sulfur, and R_9 , R_{10} , R_{11} , and R_{12} independently are

20

hydrogen, nitro, trifluoromethyl, phenyl, substituted

phenyl, $\text{-C}\equiv\text{N}$, -COOR_8 , -COR_8 , -CR_8 , -C-R_8 , SO_2R_8 , halo,
 $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkoxy, thio, $\text{-S-C}_1\text{-C}_8$ alkyl,

25

hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkanoyl, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkanoyloxy, or $\text{-NR}_5\text{R}_6$,

or R_9 and R_{10} taken together when adjacent can be

methylenedioxy; n is 0, 1, 2, or 3; and wherein R_5 and

R_6 together with the nitrogen to which they are

attached can complete a ring having 3 to 6 carbon atoms

30

and optionally containing a heteroatom selected from
 nitrogen, oxygen, and sulfur;

R_1 and R_2 together with the nitrogen to which they

are attached, and R_3 and R_4 together with the nitrogen

to which they are attached, can also be

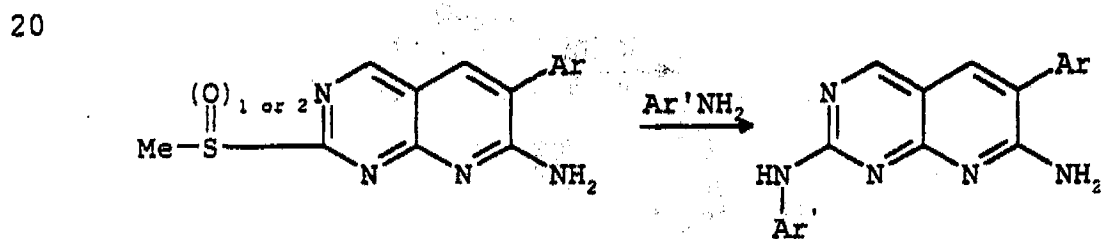
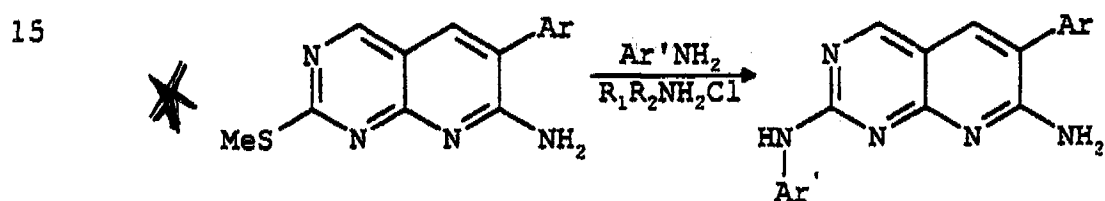
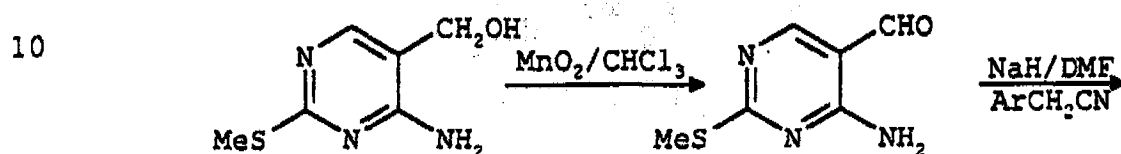
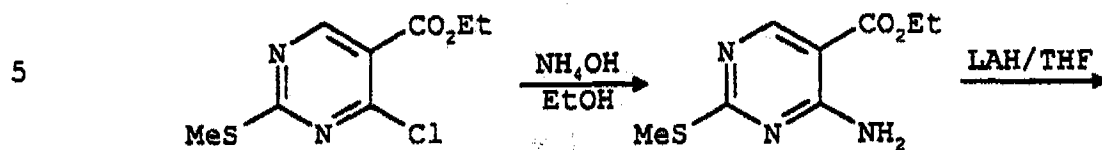
35

$(\text{H}, \text{CH}_3, \text{or } \text{NH}_2)$

-N=C-R_8 , or can complete a ring having 3 to 6 carbon
 atoms and optionally containing 1 or 2 heteroatoms

-34- ✓

SCHEME IX



25

30

35

280
430

-36-

The compounds of Formula I are valuable inhibitors of protein tyrosine kinases and possess therapeutic value as cellular antiproliferative agents for the treatment of proliferative disorders. These compounds are potent inhibitors of one or more of the protein kinases, PDGF, FGF, EGF, V-src, and C-src. The invention compounds are thus useful in treating atherosclerosis, restenosis, and cancer. Specific tumors to be treated with the compounds include small-cell lung carcinoma such as that described in An. Rev. Respir. Dis., 142:554-556 (1990); human breast cancer as described in Cancer Research, 52:4773-4778 (1992); low grade human bladder carcinomas of the type described in Cancer Research, 52:1457-1462 (1992); human colorectal cancer as discussed in J. Clin. Invest., 91:53-60 (1993); and in J. Surg. Res., 54:293-294 (1993). The compounds also are useful as antibiotics against bacteria such as *Streptococcus pneumoniae*. For instance, the compounds of Examples 9 and 18 exhibited activity against this Gram + bacterial strain when evaluated in standard in vitro assays. The compounds additionally are useful as herbicides against a wide variety of undesirable plants such as broad leaf weeds and grasses.

The compounds of the present invention can be formulated and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms, including transdermal and rectal administration. It will be recognized to those skilled in the art that the following dosage forms may comprise as the active component, either a compound of Formula I or a corresponding pharmaceutically acceptable salt or solvate of a compound of Formula I.

A further embodiment of this invention is a pharmaceutical formulation comprising a compound of Formula I together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient therefor. For preparing

131
131
135

-89-

(5.67 g) portionwise over 3 minutes. After 6 hours at room temperature, the reaction was filtered through Celite. The filter pad was washed with chloroform then ethyl acetate. The filtrates were combined and concentrated in vacuo to give 1.40 g of the title compound.

EXAMPLE 77

6-(2,6-Dichlorophenyl)-2-methylsulfanyl-pyrido-
[2,3-d]pyrimidin-7-ylamine

Into a solution of 2,6-dichlorophenylacetonitrile (0.55 g) in dimethylformamide (5 mL) was added one equivalent of 60% sodium hydride suspension (0.12 g). After 10 minutes, 4-amino-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carbaldehyde (0.50 g) obtained from Example 76 was added. After stirring overnight at room temperature, the reaction was quenched with water. The aqueous solution was acidified with 1N hydrochloric acid to a pH of 7 and extracted several times with dichloromethane. The combined dichloromethane layers were washed with saturated sodium chloride, dried with magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. Chromatography of this residue down silica gel with ethyl acetate:hexane (2:1) gave 0.32 g of the title compound, CIMS (1% NH₃ in CH₄): 365 = M⁺ + C₂H₅, 337 = M⁺ + H (Base), 336 = M⁺.

EXAMPLE 78

N'-[6-(2,6-Dichlorophenyl)-2-(3-(diethylamino)propyl-amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N,N-dimethylformamidine

To a suspension of 210 mg (1 mmol) of 7-amino-6-(2,6-dichlorophenyl)-2-[3-(diethylamino)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidine from Example 20 in 0.8 mL of DMF was added 0.8 mL of DMF dimethyl acetal. The mixture was stirred at room temperature for 5.5 hours,

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado:
✓ **Emilio FERRERO**

ASUNTO: Radicación No. 07 003 379
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 430
 Oficio
 Folios 10402

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 comunica:

Documentos estudiados:

Descripción: Folios 48 a 110 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 111 a 115 como se radicó inicialmente.

Prioridad: FR 0407898 (Julio 15, 2004)

Objeto de la Invención

Título de la invención: "Derivados de pirido-pirido pirimidina, preparación de los mismos, uso terapéutico de los mismos para el tratamiento del cáncer."

Problema Técnico Planteado: "Necesidad de compuestos alternativos, y su respectiva preparación, para el tratamiento de trastornos de la proliferación celular"

Solución: "Proveer compuestos derivados de pirido[2,3-d]pirimidina, de acuerdo a la fórmula I"

IPC: A61K 31/519; C07D 417/004

Reivindicaciones 1 a 4: Compuestos de acuerdo a la fórmula I.

Reivindicación 5: Intermediario de síntesis de fórmula II

Reivindicación 6, 7, 8, 9: Intermediarios de síntesis

Reivindicación 10, 11: Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I

Reivindicaciones 12: Medicamento caracterizado por que comprende un compuesto de acuerdo a la formula I.
Reivindicaciones 13 y 16: Composición farmacéutica que contiene el compuesto de formula I
Reivindicaciones 14 y 15: Utilización de los compuestos de la formula I

Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

Las Reivindicaciones 14 y 15 hacen referencia al uso de los compuestos de formula I. Se requiere al solicitante para que los retire del capítulo reivindicatorio.

Análisis de la Solicitud de Patente

Título: Hace referencia al uso de la materia reclamada. Se requiere al solicitante realice los cambios necesarios para superar la objeción.

Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de prioridad 15-07-2004 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

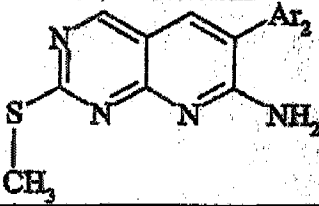
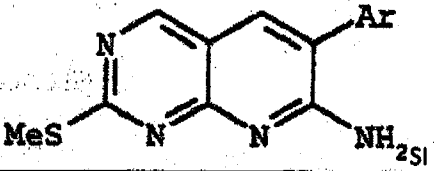
Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9615128	6 aryl pyrido[2,3-d] pyrimidines and naphthyridines for inhibiting protein tyrosine kinase mediated cellular proliferation	23.05.96

Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 7 presenta un intermediario para la síntesis de los compuestos que presenta la solicitud.

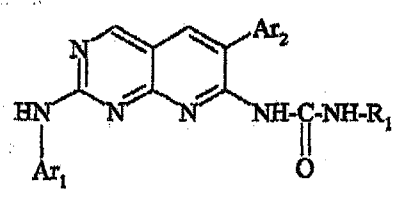
D1 presenta esquemas para la síntesis de los compuestos allí presentados. El esquema IX muestra el mismo intermediario presentado por la reivindicación en estudio.

Características esenciales de la Solicitud	D1
	
f.113, Rv. 7.	f.,p.34, l. 15-20

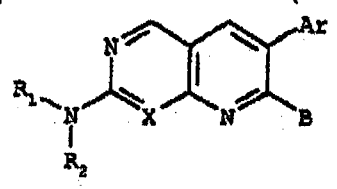
Se concluye que la reivindicación 7 carece de novedad.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 se refiere a compuestos de acuerdo a la formula I, en donde Ar1 es definido como en el folio 111.



D1 presenta compuestos derivados de pirimidinas, formula I, útiles en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la proliferación celular (f.126, p.1), cuya actividad biológica se relaciona con la tirosina quinasa (f.127, p.1). Presenta que X es N; B, NR3R4; R1 y R3, H; R2, Ar'; Ar y Ar', heterociclos o aromáticos sustituidos o no por R9; R9, H, trifluorometilo, fenilo, fenilo sustituido, halógenos o pseudohalógenos. (f.128, p.5, l.1-30; p.6, l.20-30)



La solicitud se diferencia de D1 en el sustituyente C(O)NH-R1.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es proveer compuestos inhibidores de proliferación celular.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es proveer compuestos alternativos para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

La diferencia estructural mostrada por la presente solicitud es muy pequeña comparada con la estructura de D1. Se considera que parte de la actividad cotidiana del experto medio la búsqueda de derivados de los activos ya conocidos por medio de la variación de los radicales ya conocidos, como en este caso la acilación de un metilo de la posición 2 de la piridopirimidina [(D1: B → NR3R4; R3, H; R4, alquilo C1 sustituido por NR5R6)(Solicitud -C(O)NH-R1)], lo cual da lugar a una variación muy ligera que es incapaz de modificar el comportamiento biológico de estos de compuestos.

No se observa evidencia de un efecto técnico superior o inesperado logrado por la diferencia de la estructura. Se considera que la actividad biológica atribuida por el solicitante no es sorprendente en tanto D1 presentaba a dichos compuestos como agentes inhibidores de la tirosina cinasa, capaces de inhibir la proliferación celular.

Se concluye que la reivindicación 1 carece de nivel inventivo.

Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9615128	7 1-6, 8-13, 16	Novedad 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 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

13 AGO. 2010

CONCEPTO TECNICO NUMERO: 2514	EXAMINADOR TÉCNICO Código:202092
----------------------------------	-------------------------------------