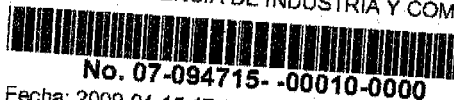


135
73-75
129

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-094715- -00010-0000

Fecha: 2009-04-15 17:05:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 3

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 07-094.715

Solicitud de Patente de Invención titulada: "NUEVOS COMPUESTOS".

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED.

Nuestra Ref.: P2007/000153

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 599

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina. Adjunto recibo por el monto de \$452.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 55819 del año 2008.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$452.000 pesos

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.

NOTARIA EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A:

27

FUE PRESENTADO PERSONALMENTE
ANTE EL SUSCRITO NOTARIO VEINTISIETE
DE SAN JUAN DE BOGOTA POR:

Con C.C. ...
Y ADJERAS DEL ...
DOCUMENTO ES CIERTO Y QUE LA FIRMA QUE
APARECE FUE PUESTA POR EL

14 ABR 2009

HUY:

HUELLA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA

Notario 27 Bogotá D.C.

Carro 010

36 de 71293002

738
2315
1220

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No. 07-094.715

Solicitud de Patente de Invención titulada: "NUEVOS COMPUESTOS".

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED.

Nuestra Ref.: P2007/000153

SUSTITUCIÓN DE PODER

J. IAN RAISBECK LLINAS, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor **CARLOS R. OLARTE**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 74.295 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK

C.C. No. 79.376.996 de Bogotá

T.P. 135.799 del C. S. de la J.

Notaria
REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA VEINTISIETE
MARIA EUGENIA ROMAS DE URUETA
HOLLY
07 ABR 2009
FUE PRESENTADO PERSONALMENTE
ANTE EL SUSCRITO NOTARIO VEINTISIETE
DE SANMATE DE BOGOTA POR:
3 con Jacobo
27
NOTARIA
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA
DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL

Cameroo
31a de 1989

1221
1359
2347

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 23,677
FECHA : MARZO 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-094715- -00010-0000

Fecha: 2009-04-15 17:05:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 3

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110364586	26/03/2009	6,780,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	112 PTC CAP-I EXAMEN DE PATENTIBILIDA	452,000.00
TOTAL :			\$ 452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

INSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-94715

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 599 DE

FECHA 31 DE DICIEMBRE DE 2008 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 30 DE MARZO DE 2009

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_____



US006809199B2

(12) **United States Patent**
Doherty et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,809,199 B2**
(45) **Date of Patent:** **Oct. 26, 2004**

(54) **(HALO-BENZO CARBONYL)
HETEROCYCLO FUSED PHENYL P38
KINASE INHIBITING AGENTS**

(75) **Inventors:** James B. Doherty, Montvale, NJ (US);
John E. Stelmach, Westfield, NJ (US);
Meng-Hsin Chen, Westfield, NJ (US);
Luping Liu, Lawrenceville, NJ (US);
Julianne A. Hunt, Scotch Plains, NJ
(US); Rowena D. Ruzck, Old Bridge,
NJ (US); Joung L. Goulet, Westfield,
NJ (US); David D. Wisnoski, Somerset,
NJ (US); Swaminathan Ravi
Natarajan, Edison, NJ (US); Kathleen
M. Rupprecht, Cranford, NJ (US);
Jianming Bao, Scotch Plains, NJ (US);
Shouwu Miao, Edison, NJ (US);
Xingfang Hong, Westfield, NJ (US);
Peter J. Sinclair, Scotch Plains, NJ
(US); Florida Kallashi, Yonkers, NY
(US)

(73) **Assignee:** Merck & Co., Inc., Rahway, NJ (US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** 10/023,231

(22) **Filed:** Dec. 17, 2001

(65) **Prior Publication Data**

US 2003/0092712 A1 May 15, 2003

Related U.S. Application Data

(60) **Provisional application No.** 60/256,822, filed on Dec. 20,
2000.

(51) **Int. Cl.⁷** C07D 239/72; C07D 401/00;
C07D 403/00; C07D 413/00; A61K 31/395

(52) **U.S. Cl.** 544/256; 546/122

(58) **Field of Search** 544/256; 546/122

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,736,381 A 4/1998 Davis et al. 435/252.3
5,804,427 A 9/1998 Davis et al. 435/194
6,528,508 B2 3/2003 Salituro et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO WO 95/31451 11/1995

WO WO 97/22704 6/1997
WO WO 98/00539 1/1998
WO WO 98/27098 6/1998
WO WO 99/00357 1/1999
WO WO 01/37837 5/2001
WO WO 01/64679 9/2001
WO WO 02/059083 8/2002

OTHER PUBLICATIONS

Abstract of WO 2001/064679 Sep. 7, 2001.*
M. J. Cook et al., J.C.S. Perkin II, 1295-1301(1972).
J. Chenault et al., Synthesis, 5:498-499(1987).
K.E. Brighty et al., SynLett, 1097-1099(1996).
Z. Xia et al., Science, 270: 1326-1331(1995).
W.D. Wulff et al., J. Org. Chem., 51:277-279(1986).
L.J. Street et al., J. Med. Chem., 33:2690-2697(1990).
A.R. Katritzky et al., J. Heterocyclic Chem.,
32:979-984(1995).
V.R. Gaertner, Tetrahedron Lett., 39:4691-4694(1996).
M.L. Gillaspay et al., Tetrahedron Lett.,
36:7399-7402(1995).
T. Okutani et al., Chem. Pharm. Bull., 22:1490-1497(1974).

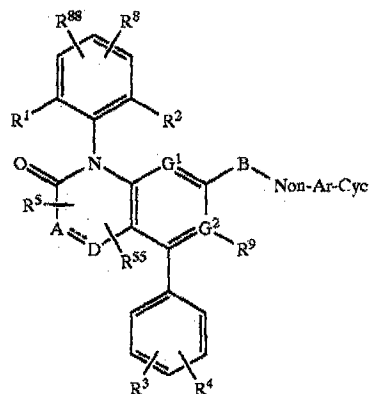
* cited by examiner

Primary Examiner—Bruck Kifle

(74) **Attorney, Agent, or Firm**—Mitul Desai; David L. Rose

(57) **ABSTRACT**

Compounds described by the chemical formula (I) or a
pharmaceutically acceptable salt thereof:



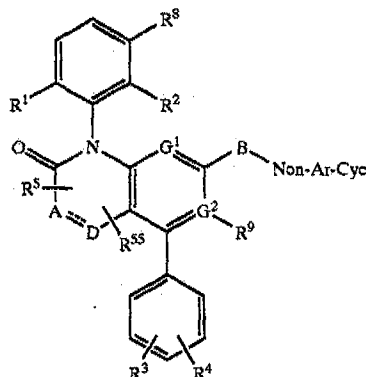
2

SUMMARY OF THE INVENTION

Compounds described by the chemical formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof:

(I)

10

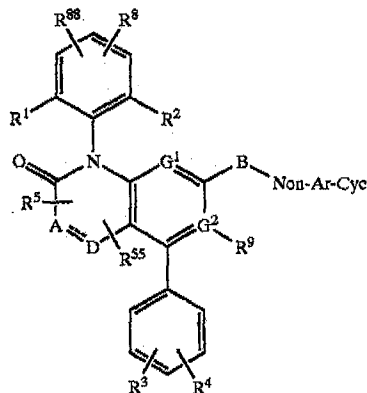


25

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

30

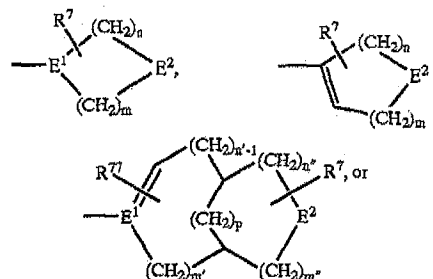
(I)



40

50

55

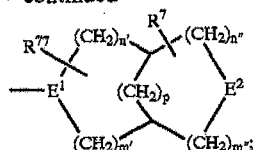


60

65

3

-continued

A is N, O, NH, CH₂, or CH;

B is —C₁₋₆alkyl-, —C₀₋₃alkyl-O—C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-NH—C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-NH—C₃₋₇cycloalkyl-, —C₀₋₃alkyl-N(C₀₋₃alkyl)—C(O)—C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-NH—SO₂—C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-S—C₀₋₃alkyl-, C₀₋₃alkyl-SO₂—C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-PH—C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-C(O)—C₀₋₃alkyl-, or a direct bond;

D is CH, CH₂, N, or NH; optionally A and D are bridged by —C₁₋₄alkyl- to form a fused bicyclo ring with A and D at the bicyclo cusps;

E¹ is CH, N, or CR⁶; or B and E¹ form —CH=C<;E² is CH₂, CHR, C(OH)R NH, NR, O, S, —S(O)—, or —S(O)₂—;G¹ is N, CH, or C(C₁₋₃alkyl);G² is N, CH, or C(C₁₋₃alkyl);

R, R⁷ and R⁷⁷ each independently is hydrogen, C₁₋₆alkyl-group, C₂₋₆alkenyl-group, C₄₋₆cycloalkyl-C₀₋₆alkyl-group, N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl)-C₁₋₄alkyl-N(C₀₋₄alkyl)-group, —N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl) group, C₁₋₃alkyl-CO—C₀₋₄alkyl-group, C₀₋₆alkyl-O—C(O)—C₀₋₄alkyl-group, C₀₋₆alkyl-C(O)—O—C₀₋₄alkyl-group, N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl)-(C₀₋₄alkyl)C(O)(C₀₋₄alkyl)-group, phenyl-C₀₋₄alkyl-group, pyridyl-C₀₋₄alkyl-group, pyrimidinyl-C₀₋₄alkyl-group, pyrazinyl-C₀₋₄alkyl-group, thiophenyl-C₀₋₄alkyl-group, pyrazolyl-C₀₋₄alkyl-group, imidazolyl-C₀₋₄alkyl-group, triazolyl-C₀₋₄alkyl-group, azetidyl-C₀₋₄alkyl-group, pyrrolidinyl-C₀₋₄alkyl-group, isoquinolinyl-C₀₋₄alkyl-group, indanyl-C₀₋₄alkyl-group, benzothiazolyl-C₀₋₄alkyl-group, any of the groups optionally substituted with 1-6 substituents, each substituent independently being —OH, —N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkyl-CO—C₀₋₄alkyl-, pyrrolidinyl-C₀₋₄alkyl-, or halogen;

or R⁷ together with a bond from an absent ring hydrogen is =O;

n'+n''=n;

m'+m''=m;

n is 1, 2, 3, or 4;

m is 0, 1, 2, 3, or 4;

n+m is 2, 3, 4, 5, or 6;

p is 0, 1, 2, or 3;

R¹, R², R³, R⁴, and R⁶ are each independently halogen, C₀₋₄alkyl, —C(O)—O(C₀₋₄alkyl), or —C(O)—N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl);

R⁵ and R⁵⁵ independently is H, CH₃, CH₂CH₃, or absent; R⁸⁸ and R⁸ each is independently —CN, —C₀₋₄alkyl, —C(O)—N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), —C(O)—O—C₀₋₄alkyl or 1,3-dioxolan-2-yl-C₀₋₄alkyl-;

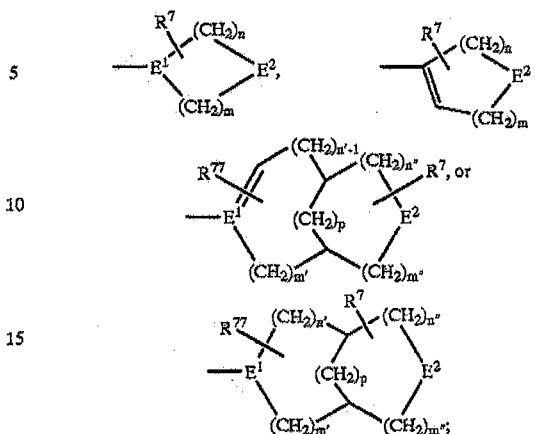
R⁹ is —C₀₋₄alkyl, or absent; and

any alkyl optionally substituted with 1-6 independent halogen or —OH.

In one aspect, the present invention provides a compound described by the chemical formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

4

Non-Ar-Cyc is



A is NH;

B is —C₁₋₆alkyl-, —C₀₋₃alkyl-O—C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-NH—C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-NH—C₃₋₇cycloalkyl-, —C₀₋₃alkyl-N(C₀₋₃alkyl)—C(O)—C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-NH—SO₂—C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-S—C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-SO₂—C₀₋₃alkyl-, —C₀₋₃alkyl-PH—C₀₋₃alkyl-, C₀₋₃alkyl-C(O)—C₀₋₃alkyl-, or a direct bond;

D is CH₂;E¹ is CH, N, or CR⁶; or B and E¹ form —CH=C<;E² is CH₂, CHR, C(OH)R NH, NR, O, S, —S(O)—, or —S(O)₂—;G¹ is N, CH, or C(C₁₋₃alkyl);G² is N, CH, or C(C₁₋₃alkyl);

R, R⁷ and R⁷⁷ each independently is hydrogen, C₁₋₆alkyl-group, C₂₋₆alkenyl-group, C₄₋₆cycloalkyl-C₀₋₆alkyl-group, N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl)-C₁₋₄alkyl-N(C₀₋₄alkyl)-group, —N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl) group, C₁₋₃alkyl-CO—C₀₋₄alkyl-group, C₀₋₆alkyl-O—C(O)—C₀₋₄alkyl-group, C₀₋₆alkyl-C(O)—O—C₀₋₄alkyl-group, N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl)-(C₀₋₄alkyl)C(O)(C₀₋₄alkyl)-group, phenyl-C₀₋₄alkyl-group, pyridyl-C₀₋₄alkyl-group, pyrimidinyl-C₀₋₄alkyl-group, pyrazinyl-C₀₋₄alkyl-group, thiophenyl-C₀₋₄alkyl-group, pyrazolyl-C₀₋₄alkyl-group, imidazolyl-C₀₋₄alkyl-group, triazolyl-C₀₋₄alkyl-group, azetidyl-C₀₋₄alkyl-group, pyrrolidinyl-C₀₋₄alkyl-group, isoquinolinyl-C₀₋₄alkyl-group, indanyl-C₀₋₄alkyl-group, benzothiazolyl-C₀₋₄alkyl-group, any of the groups optionally substituted with 1-6 substituents, each substituent independently being —OH, —N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkyl-CO—C₀₋₄alkyl-, pyrrolidinyl-C₀₋₄alkyl-, or halogen;

or R⁷ together with a bond from an absent ring hydrogen is =O;

n'+n''=n;

m'+m''=m;

n is 1, 2, 3, or 4;

m is 0, 1, 2, 3, or 4;

n+m is 2, 3, 4, 5, or 6;

p is 0, 1, 2, or 3;

R¹, R², R³, R⁴, and R⁶ are each independently halogen, C₀₋₄alkyl, —C(O)—O(C₀₋₄alkyl), or —C(O)—N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl);

R⁵ and R⁵⁵ independently is H, CH₃, CH₂CH₃, or absent; R⁸⁸ and R⁸ each is independently —CN, —C₀₋₄alkyl, —C(O)—N(C₀₋₄alkyl)(C₀₋₄alkyl), —C(O)—O—C₀₋₄alkyl or 1,3-dioxolan-2-yl-C₀₋₄alkyl-;

R⁹ is —C₀₋₄alkyl, or absent; and

any alkyl optionally substituted with 1-6 independent halogen or —OH.

57

lysed in 20 mM Tris HCl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 1% Triton X-100, 2 mM EDTA, 20 mM NaF, 4 mM Na_3VO_4 , 2 mM Prefabloc SC (Boehringer Mannheim). Cell lysates were centrifuged for 10 min at 13,000 $\times$ g, and activated, recombinant murine p38 was immunoaffinity purified from the lysate by column chromatography through anti-FLAG M2 resin (Kodak) that had been equilibrated with lysis buffer. After loading the extract the resin was washed with 10 column volumes of lysis buffer, 10 column volumes buffer A (10 mM Tris HCl, pH 7.5, 500 mM NaCl, 20% glycerol) and 10 column volumes of buffer B (10 mM Tris HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 20% glycerol). The fusion protein was eluted in buffer B containing 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ FLAG peptide (Kodak).

The N-terminal 115 amino acids of ATF-2 was expressed in *E. coli* as a fusion protein with glutathione-S-transferase. The fusion protein was purified over glutathione agarose according to standard procedures (Pharmacia).

p38 Kinase Assay.

p38 kinase assays were performed in a reaction volume of 100 μL in a 96-well plate, at 30° for 45–1200 min under the following conditions: 25 mM Hepes, pH 7.4, 10 mM MgCl_2 , 20 mM β -glycerolphosphate, 2 mM DTT, 5 μM ATP, 10 μCi [γ - ^{32}P]-ATP and ~ 2 μM GST-ATF2. Serial dilutions of compounds were added to each reaction in 2 μL DMSO. 2 μL of DMSO was added to the last row of each reaction plate as the no inhibitor control for each inhibitor titration. The reaction was terminated with an equal volume of a stop solution containing 100 mM EDTA and 15 mM sodium pyrophosphate. PVDF filter plates (MAEPNOB50, Millipore) were pre-wet with methanol and washed with the stop solution. 50 μL aliquots from a single reaction were applied to the filter under vacuum, and the filter was washed twice with 75 mM phosphoric acid. The filter plates were counted in a scintillation counter (Top Count, Packard) and the percent inhibition at each compound concentration is determined.

TNF- α Release Assay.

Blood was obtained from healthy volunteers by venipuncture using sodium heparin as an anti-coagulant. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated using Lymphocyte Separation Medium (ICN) according to manufacturers specifications. Isolated PBMCs were washed 3 times with HBSS and diluted to a density of 2×10^6 cells/mL in RPMI +5% autologous human serum. 50 μL of the serial dilutions of inhibitor were added to wells of a 96-well tissue culture plate followed by addition of 100 μL of PBMCs and then 50 μL of RPMI complete medium containing 400 ng/mL LPS. A control well of cells without compound but with LPS (maximal stimulation control) and one without compound and without LPS (background control) were included in each titration. The cells were incubated for 16 hours in a humidified incubator at 37° C., 5% CO_2 . Supernatants were then harvested and TNF- α levels were quantified by immunoassay using commercial reagents (R&D, Inc).

The compounds of this invention demonstrated efficacy in the above assays by results of less than 10 μM . Advantageous compounds had results less than 1 μM . Even more advantageous compounds had results less than 0.1 μM . Still more advantageous compounds had results in the assays of less than 0.01 μM .

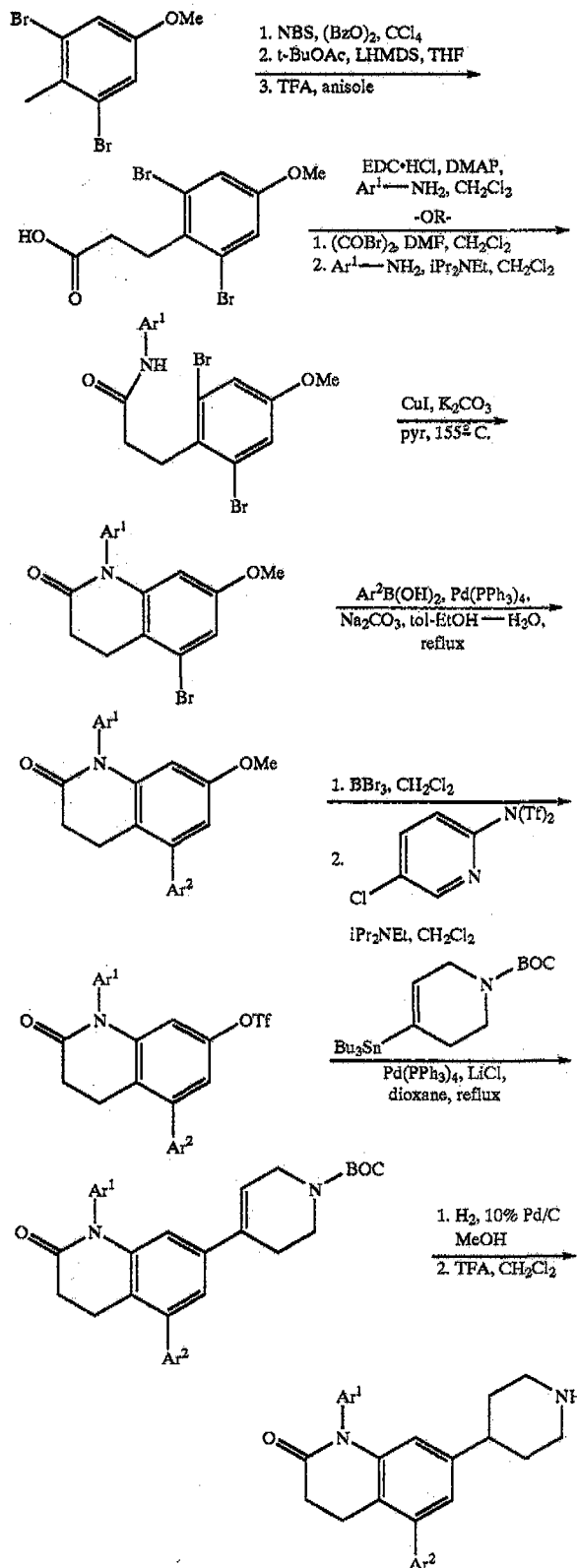
Compounds described by Formula (IIIA) are less advantageous because such compounds tend to be less stable. Accordingly, such compounds need to be tested for stability and stabilized if appropriate before use.

58

EXAMPLES

The compounds of the present invention are prepared by the following illustrative schemes:

Scheme 1



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 September 2001 (07.09.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/64679 A1

(51) International Patent Classification: C07D 487/04,
A61K 31/519

TAGGART, John, J. [US/US]; 412 Westview Road,
Elkins Park, PA 19027 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/06688

(74) Agents: DINNER, Dara, L. et al.; SmithKline Beecham
Corporation, Corporate Intellectual Property, UW2220,
709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA
19406-0939 (US).

(22) International Filing Date: 2 March 2001 (02.03.2001)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AE, AL, AU, BA, BB, BG,
BR, BZ, CA, CN, CO, CZ, DZ, EE, GE, GH, GM, 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, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/186,419 2 March 2000 (02.03.2000) US

(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, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103
(US).

(72) Inventors; and

Published:

(75) Inventors/Applicants (for US only): ADAMS, Jerry,
L. [US/US]; 611 Forest Road, Wayne, PA 19087 (US).
BOEHM, Jeffrey, C. [US/US]; 248 Anthony Road, King
of Prussia, PA 19406 (US). HALL, Ralph, F. [US/US];
1311 Prospect Hill Road, Villanova, PA 19085 (US).

— with international search report

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: 1,5-DISUBSTITUTED-3,4-DIHYDRO-1H-PYRIMIDO[4,5-D]PYRIMIDIN-2-ONE COMPOUNDS AND THEIR
USE IN TREATING CSBP/P38 KINASE MEDIATED DISEASES

(57) Abstract: Novel substituted pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2-one compounds and compositions for use in therapy as CSBP/p38
kinase inhibitors.

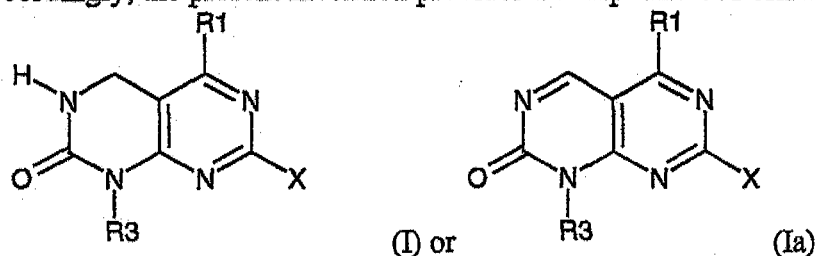
WO 01/64679 A1

1366
1728

This invention relates to the novel compounds of Formulas (I) to (V) and (Ia) to (Va), and pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula (I) to (V) and (Ia) to (Va), and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

- This invention relates to a method of treating, including prophylaxis, of a CSBP/RK/p38 kinase mediated disease in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of Formulas (I) to (V) and (Ia) to (Va).

Accordingly, the present invention provides a compound of Formula (I):



10

wherein

R₁ is an aryl or heteroaryl ring, which ring is optionally substituted;

R₂ is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₁₀ alkyl, aryl, arylC₁₋₁₀alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, heterocyclic, or a heterocyclylC₁₋₁₀alkyl moiety; and wherein each of these moieties,

15

excluding hydrogen, are optionally substituted;

R₃ is a C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₁₀ alkyl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroarylC₁₋₁₀ alkyl, or heterocyclylC₁₋₁₀ alkyl moiety; and wherein each

of these moieties are optionally substituted;

20

X is R₂, OR₂, S(O)_mR₂ or (CH₂)_n NR₄R₁₄, or (CH₂)_nNR₂R₄;

n is 0 or an integer having a value of 1 to 10;

m is 0 or an integer having a value of 1 or 2;

R₄ and R₁₄ are each independently selected from hydrogen, optionally substituted

C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, or an optionally substituted arylC₁₋₄alkyl,

25

or R₄ and R₁₄ together with the nitrogen to which they are attached form a

heterocyclic ring of 5 to 7 members, which ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, sulfur or NR₉, and which ring may be

optionally substituted;

R₆ is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₁₀alkyl,

30

aryl, arylC₁₋₁₀ alkyl, heteroaryl or a heteroarylC₁₋₁₀ alkyl moiety; and wherein

each of these moieties, excluding hydrogen, may be optionally substituted;

R₉ is hydrogen, C(Z)R₆, optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, optionally substituted

1229
2355
~~1387~~

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

2020

Bogotá, D.C., 14 de marzo de 2011

Abogado

CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	07-94715
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	12

05881

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/US2006/010855

Fecha de Presentación Internal.

24-03-2006

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

Descripción:

Folios: 405 a 695

(como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones:

Folios 696 a 731

(como se radicó inicialmente)

Folios 1210 a 1248

(modificación).

Prioridad:

Fecha: 25-03-2005; país y número: US 60/665,315.

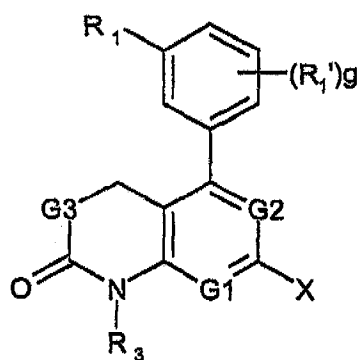
2. Objeto de la Invención

Título de la invención: "NUEVOS COMPUESTOS"

Problema Técnico Planteado: la necesidad de suministrar agentes moduladores de la quinasas CSBP/RK/p38.

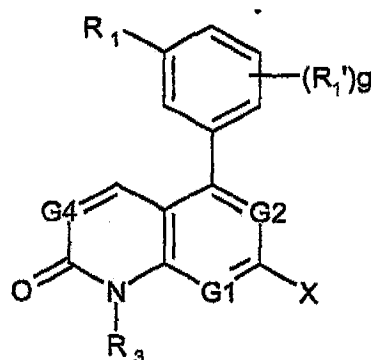
Solución: proveer derivados de las fórmulas:

Exp. 2007 94715



(I)

or



(Ia)

La solicitud se catalogó según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) como: A61K31/4745; A61K31/519; C07D471/02; C07D487/02.

3. De la solicitud de Patente

a. Descripción

El título de la solicitud "Nuevos compuestos", no esta acorde con el contenido de la misma. Se recomienda al solicitante modificar el título a uno que describa el contenido de la reclamación.

b. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 1 y 90 carecen de concisión debido a que se reclama un indeterminado número de compuestos en la misma. Adicionalmente, no se limita el alcance de las expresiones: "opcionalmente sustituidas", "arilo", "heteroarilo", "heterociclilo", "una fracción de heterociclil".

No es claro a qué compuestos se refiere el solicitante con la expresión "derivado fisiológicamente funcional".

Las reivindicaciones 1 y 90 reclaman los solvatos de los compuestos de la fórmula (I). La descripción carece de información que le permita a la persona versada en la materia lograr dichos solvatos ya que no se divulga la estructura de los mismos ni la metodología mediante la cual es posible obtenerlos.

Las reivindicaciones mencionadas no cumplen con el requisito de concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486 y/o art. 22 Tratado PCT.

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

Las reivindicaciones 84 a 89 y 92 a 24 reclaman un método para tratar una enfermedad. Estas reivindicaciones no son patentables.

1231
~~2357~~
1369

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 presentación de la solicitud prioritaria 25-03-2005

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US6,809,199	(HALO-BENZO CARBONYL) HETEROCYCLO FUSED PHENYL P38 KINASE INHIBITING AGENTS	26-10-2004
D2	WO0164679	1,5-DISUBSTITUTED-3,4-DIHYDRO-1H-PYRIMIDO94,5-D)PYRIMIDIN-2-ONE COMPOUNDS AND THEIR USE IN TREATING CSBP/P38 KINASE MEDIATED DISEASES.	07-09-2001

D1 divulga derivados de halobenzo carbonil útiles como inhibidores de quinasa P38. (abstract)

D2 enseña derivados de pyrimidin-2-ona útiles en terapia como inhibidores de quinasa CSBP/p 38.

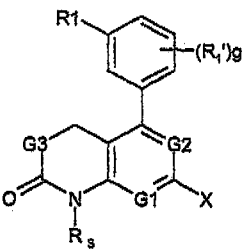
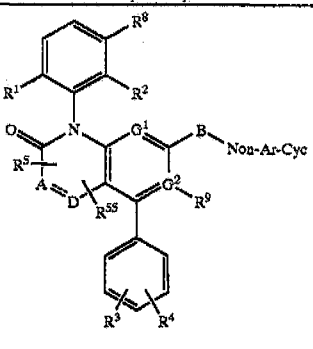
6. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

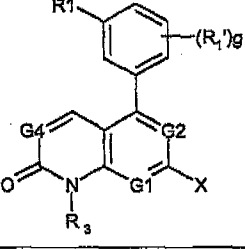
Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 reclama derivados de la fórmula (I) y (Ia).

La reivindicación 90 reclama derivados de las fórmulas (II) y (IIa).

Análisis de las diferencias con respecto al estado de la técnica:

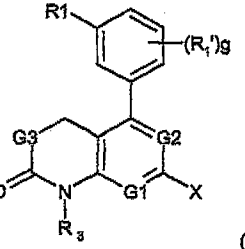
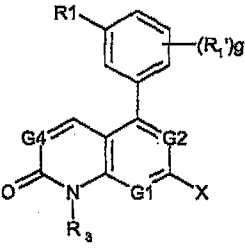
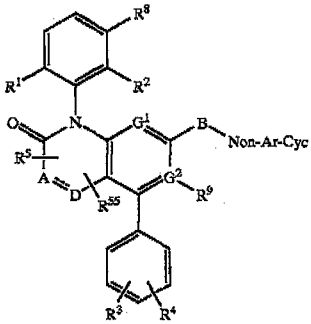
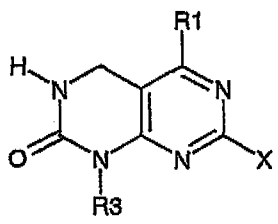
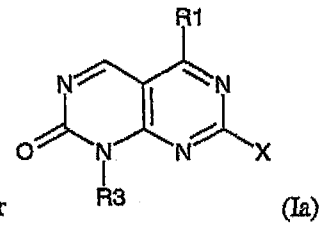
Características esenciales de la Solicitud	D1
	US6,809,199
 (I)	 SI

 (Ia)	(col. 2 línea 35-50)
G1 ó G2 = N	SI (col.3 líneas 24-25)
G3 = CH ₂ G4 = CH	SI (col 3, línea 9)
R1 = C(Z)N(R10')(CR10R20)vRb	SI (col. 3, línea 55)
R1' = halógeno, C ₁₋₄ alquilo	SI (col. 3 líneas 54-55)
X = (CH ₂) _n 'NR4R14	SI (Col. 2 línea 55, col. 3 línea 10)
R3 = arilo opcionalmente sustituido.	SI (ver fig. I)

Como se evidencia el objeto de las reivindicaciones 1 y 19 ya se había divulgado en D1. En consecuencia, dichas reivindicaciones carecen del requisito de novedad.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

Para los compuestos que no se encuentran divulgados en D1 se realiza la evaluación de nivel inventivo.

Características esenciales de la Solicitud	D1	D2
	US6,809,199	WO0164679
 (I)  (Ia)	 SI (col. 2 línea 35-50)	  (Ia)
G1 ó G2 = N	SI (col.3 líneas 24-25)	SI (Ver figuras I y Ia)
G3 = CH ₂ G4 = CH	SI (col 3, línea 9)	No
R1 = N(R10')C(Z)(CR10R20)vRb;	NO	SI

2359 1233
1371

N(R10=OC(Z) (CR10R20)vRb; o N(R10')C(Z)N(CR10')(CR10R20)vRb		(pág. 29 líneas 5 a 21)
R1' = halógeno, C ₁₋₄ alquilo	SI (col. 3 líneas 54-55)	SI (pág. 29 líneas 5 a 21)
X = R2, OR2', S(O)mR2',	NO	SI (pág. 5 línea 20)
R3 = arilo opcionalmente sustituido.	SI (ver fig. I)	SI (pág. 5, líneas 17-19)

El estado de la Técnica más cercano es D1 que divulga algunos compuestos de fenil heterociclo fusionados de la presente solicitud, que igualmente son útiles como inhibidores del receptor p38 (col. 56-57).

La solicitud se diferencia de D1 en que la presente reclamación presenta sustituyentes adicionales a los divulgados en la anterioridad.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es la actividad de estos compuestos sobre el receptor p38. Sin embargo, este efecto no parece ser sorprendente puesto que los compuestos divulgados por D1 presentan actividad de menos de 0.01 µM frente al receptor p38 (col. 57, líneas 58-62).

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es identificar moduladores del receptor p38 para el tratamiento de patologías relacionadas con dicho receptor.

D2 describe derivados de pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona, útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por CSBP/p38 quinasa (pág. 1 líneas 4-7). Este documento divulga los sustituyentes del anillo dihidropirido pirimidin de la presente solicitud que no divulga D1. En consecuencia, para la persona medianamente versada en la materia sería sencillo a partir del núcleo anular divulgado en D1 adicionar los sustituyentes divulgados en D2 que igualmente dan lugar a moduladores de CSBP/p38 quinasa, y así lograr los compuestos de la presente solicitud. En consecuencia las reivindicaciones 1 a 42 y 51 a 83 carecen de Nivel Inventivo.

7. Conclusión

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US6,809,199	1 a 42 y 51 a 83	Novedad Nivel inventivo
D2	WO0164679	1 a 42 y 51 a 83	Nivel Inventivo

2345
1372
1234

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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

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

 01 ABR. 2011

CONCEPTO TÉCNICO No.421	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
-----------------------------------	--