

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-054455- -00006-0000

Fecha: 2010-03-26 18:06:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

1

As. 101.170

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 06 054 455 – solicitud de patente de invención a favor de ASTRAZENECA AB.

Respuesta al oficio No. 12600 del 13 de noviembre de 2009

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 2712 notificado por fijación en lista de fecha 13 de noviembre de 2009 y cuyo término fue prorrogado el 9 de febrero de 2010.

Presentamos adjunto un nuevo capítulo reivindicatorio de 1-14 reivindicaciones que subsana las objeciones realizadas por el Señor Examinador sin ampliar en ningún momento la materia inicialmente divulgada y encontrando entero sustento en la descripción. En este nuevo capítulo, se han eliminado las reivindicaciones relativas a usos y métodos de tratamiento, atendiendo las objeciones a este respecto.

En la reivindicación 1, se ha incluido una descripción detallada de los términos “carbociclilo” y “heterociclilo”, y se ha eliminado el término “opcionalmente” para cumplir con los comentarios del Señor Examinador. Sin embargo, el término “anillo bicíclico” no fue eliminado de las reivindicaciones ya que es un término suficientemente específico y entendible para un técnico

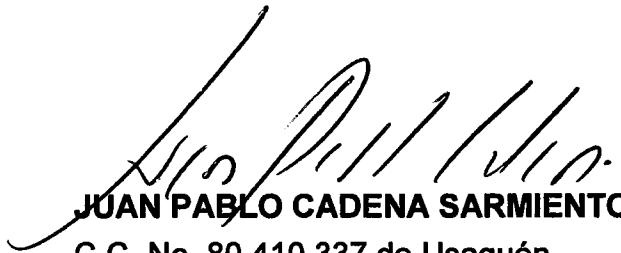
400
400

entrenado en la materia. Adicionalmente, respetuosamente discrepamos de su posición cuando afirma que esta reivindicación no es concisa porque tiene un número demasiado grande de compuestos ya que, al estar todas las posibilidades de sustitución definidas utilizando la nomenclatura IUPAC, un técnico entrenado en el arte cuenta con toda la información necesaria en esta reivindicación para comprender todos los compuestos que hacen parte de la presente invención independientemente de su número.

Ahora en cuanto a las objeciones a la novedad de la presente solicitud, la nueva reivindicación 1 ha sido adaptada de tal forma que no cubre ninguno de los compuestos que hacen parte de la anterioridad D1 (WO 03/048133). En particular, el Señor Examinador en su oficio cita tres compuestos de D1 que corresponden al (44), (45) y (92) los cuales no se encuentran dentro del alcance de la nueva reivindicación 1, y por ende todos los compuestos actualmente reivindicados constituyen materia completamente nueva a la luz del arte previo. Entonces, consideramos que queda subsanada la objeción del Señor Examinador a este respecto.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

De la señora Jefe,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén

T.P. No. 57492 del C.S.J.

Calle 70A No. 4-41

Bogotá, 26 de marzo de 2010

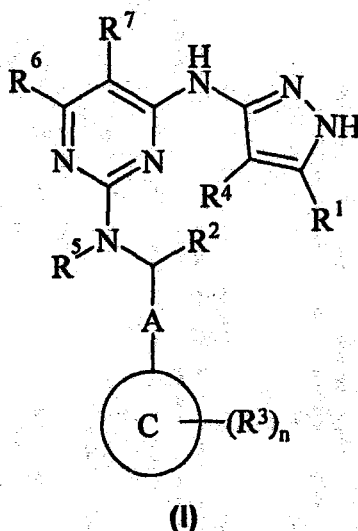
MXB/NFA

Anexo

101
\$ 401
1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



En donde:

A es un enlace directo o C₁₋₂alquileo; en donde dicho C₁₋₂alquileo puede estar no sustituido o sustituido por uno o más R²²;

El anillo C es carbociclilo o heterociclilo;

R¹ y R⁴ son independientemente seleccionados de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoil, mercapto, sulfamoil, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenil, C₂₋₆alquinil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoil, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoil, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoil, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonil, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoil, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoil, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en donde R¹ y R⁴ independientemente pueden estar no sustituidos o sustituidos en el carbono por uno o más R⁸; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede estar no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado entre R⁹;

R² es seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoil, mercapto, sulfamoil, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenil, C₂₋₆alquinil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoil, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoil, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoil, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonil, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoil, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoil, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en donde R² puede estar no sustituido o sustituido en el carbono por uno o más R¹⁰; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede estar no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado entre R¹¹;

R^3 es seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es de 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$, $C_{1-6}alquilsulfonilamino$, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^3 puede estar no sustituido o sustituido en el carbono por uno o más R^{12} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción $-NH-$, ese nitrógeno puede estar no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de R^{13} ;

R^5 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo el cual está no sustituido o sustituido con uno o más R^{14} ;

R^6 y R^7 son seleccionados independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es de 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$, $C_{1-6}alquilsulfonilamino$, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^6 y R^7 independientemente pueden estar no sustituidos o sustituidos en el carbono por uno o más R^{15} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción $-NH-$, ese nitrógeno puede estar no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de R^{16} ;

o R^6 y R^7 juntos con el enlace de pirimidina al que están unidos forman un anillo de carbocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en donde dicho anillo está fusionado a la pirimidina de fórmula (I); en donde los dobles enlaces del anillo bicíclico resultante pueden estar además deslocalizados a través del anillo bicíclico entero; y en donde dicho anillo carbocíclico o anillo heterocíclico puede estar no sustituido o sustituido en el carbono por uno o más R^{17} ; y en donde si dicho anillo heterocíclico contiene una fracción $-NH-$, ese nitrógeno puede estar no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de R^{18} ;

$n = 0, 1, 2$ o 3 ; en donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes;

R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{17} y R^{22} son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, $C_{1-6}alcanoiloxi$, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es de 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$, $C_{1-6}alquilsulfonilamino$, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{17} y R^{22} independientemente pueden estar no sustituidos o sustituidos en el carbono por uno o más R^{19} ; y en donde si dicho

heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede estar no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de R²⁰;

R⁹, R¹¹, R¹³, R¹⁶, R¹⁸ y R²⁰ son independientemente seleccionados de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcanoil, C₁₋₆alquilsulfonil, C₁₋₆alcoxicarbonil, carbamoil, N-(C₁₋₆alquil)carbamoil, N,N-(C₁₋₆alquil)carbamoil, bencil, benciloxycarbonil, benzoil y fenilsulfonil; en donde R⁹, R¹¹, R¹³, R¹⁶, R¹⁸ y R²⁰ independientemente pueden estar no sustituidos o sustituidos en el carbono por uno o más R²¹;

R¹⁹ y R²¹ son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoil, mercapto, sulfamoil, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenil, C₂₋₆alquinil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoil, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoil, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoil, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxicarbonil, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoil, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoil, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en donde R¹⁹ y R²¹ independientemente pueden estar no sustituidos o sustituidos en el carbono por uno o más R²³; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede estar no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de R²⁴;

R²³ es seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometoxi, trifluorometil, amino, carboxi, carbamoil, mercapto, sulfamoil, metil, etil, metoxi, etoxi, acetil, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoil, N-etilcarbamoil, N,N-dimetilcarbamoil, N,N-dietilcarbamoil, N-metil-N-etilcarbamoil, metiltio, etiltio, metilsulfonil, etilsulfonil, mesil, etilsulfonil, metoxycarbonil, etoxycarbonil, N-metilsulfamoil, N-etilsulfamoil, N,N-dimetilsulfamoil, N,N-dietilsulfamoil o N-metil-N-etilsulfamoil; y

R²⁴ es seleccionado de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcanoil, C₁₋₆alquilsulfonil, C₁₋₆alcoxicarbonil, carbamoil, N-(C₁₋₆alquil)carbamoil, N,N-(C₁₋₆alquil)carbamoil, bencil, benciloxycarbonil, benzoil and fenilsulfonil;

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

Con la condición que dicho compuesto no es:

5-bromo-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N²-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinediamine;

5-cloro-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N²-[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinediamine;

5-bromo-N²-[1-(3-metil-5-isoxazolil)etil]-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2,4-pirimidinediamine;

5-cloro-N²-[1-(3-metil-5-isoxazolil)etil]-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2,4-pirimidinediamine;

5-bromo-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N²-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinediamine;

5-cloro-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N²-[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinediamine;

5-cloro-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N²-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinediamine;

5-bromo-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N²-[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinediamine; o

5-bromo-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N²-[1-(2-piridinil)etil]-2,4-pirimidinediamine,

En donde el término "carbociclilo" es un anillo de carbon saturado, parcialmente saturado o insaturado, mono o bicíclico que contiene 3-12 átomos; en donde un grupo -CH₂- puede ser reemplazado por un -C(O)-;

En donde el término "heterociclilo" es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, mono o bicíclico que contiene 4-12 átomos de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno, sulfuro o oxígeno, el cual puede, a menos que sea especificado de otra forma, ser carbono o nitrógeno enlazados, en donde un grupo -CH₂- puede ser reemplazado por un -C(O)-, y un átomo de anillo de sulfuro puede ser oxidado para formar S-óxidos;

En donde cuando "R⁶ y R⁷ juntos con el enlace al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros" dicho anillo es un anillo de carbono parcialmente saturado o insaturado, mono o bicíclico que contiene 5 o 6 átomos dos átomos de los cuales están compartidos con el anillo de pirimidina de fórmula (I); de los cuales al menos un átomo es escogido de nitrógeno, sulfuro o oxígeno; en donde un grupo -CH₂- puede ser reemplazado por un -C(O)-, y un átomo de anillo sulfuro puede estar oxidado para formar S-óxidos; y

En donde cuando "R⁶ y R⁷ juntos con el enlace al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros" dicho anillo es un anillo de carbon parcialmente saturado o insaturado, mono o bicíclico que contiene 5 o 6 átomos dos átomos de los cuales están compartidos con el anillo de pirimidina de fórmula (I); en donde un grupo -CH₂- puede ser reemplazado por un -C(O)-,

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo a la reivindicación 1 en donde A es un enlace directo.
3. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo a la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde el anillo C es fenil, tienil, piridil, tiazolil.
4. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde R¹ es seleccionado de hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 o carbociclilo; en donde R¹ puede estar no sustituido o sustituido en el carbono por uno o más R⁸; en donde R⁸ es seleccionado de halo o carbociclilo.
5. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde R⁴ es hidrógeno.

705
405

6. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde:

R^2 es seleccionado de C_{1-6} alquilo; en donde R^2 puede estar no sustituido o sustituido en el carbon por uno o más R^{10} ;

R^{10} es seleccionado de halo, hidroxi, carboxi, amino, C_{1-6} alcoxi, N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoil, N,N -(C_{1-6} alquil)₂carbamoil o heterociclilo; en donde R^{10} puede estar no sustituido o sustituido en el carbon por uno o más R^{19} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede estar no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de R^{20} ;

R^{19} es seleccionado de hidroxi o C_{1-6} alcoxi;

R^{20} es seleccionado de C_{1-6} alquilo.

7. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde R^3 es seleccionado de halo, nitro, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi; en donde R^3 puede estar no sustituido o sustituido en el carbono por uno o más R^{12} ; y R^{12} es seleccionado de halo.

8. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde R^5 es hidrógeno o; C_{1-6} alquilo el cual está no sustituido o sustituido con uno o más R^{14} ; y R^{14} es seleccionado de hidroxi.

9. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde:

R^6 y R^7 son independientemente seleccionados de hidrógeno, halo, nitro, ciano, amino, C_{1-6} alquilo, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoil, C_{1-6} alcoxycarbonil o heterociclilo; en donde R^6 y R^7 independientemente pueden estar no sustituidas o sustituidas en el carbono por uno o más R^{15} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede estar no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de R^{16} ;

o R^6 y R^7 juntos con el enlace de pirimidina al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en donde dicho anillo es fusionado a la pirimidina de fórmula (I); en donde los dobles enlaces del anillo bicíclico resultante pueden estar además deslocalizados a través del anillo bicíclico entero; y en donde dicho anillo carbocíclico o heterocíclico pueden estar no sustituidos o sustituidos en el carbono por uno o más R^{17} ; y en donde si dicho anillo heterocíclico

f 906
406

contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede estar no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de R¹⁸;

R¹⁵ es seleccionado de halo, hidroxi, amino, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, carbociclilo o heterociclilo; en donde R¹⁵ puede estar no sustituido o sustituido en el carbon por uno o más R¹⁹; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede estar no sustituido o sustituido por el grupo seleccionado de R²⁰;

R¹⁷ es seleccionado de halo, C₁₋₆alquilo or C₁₋₆alcoxi; en donde R¹⁷ puede estar no sustituido o sustituido en el carbono por uno o más R¹⁹;

R¹⁶ es seleccionado de C₁₋₆alquilo;

R¹⁸ es seleccionado de C₁₋₆alcanoil;

R¹⁹ es seleccionado de halo, hidroxi, C₁₋₆alcoxi o heterociclilo; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede estar no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de R²⁴;

R²⁰ es seleccionado de C₁₋₆alquilo; y

R²⁴ es seleccionado de C₁₋₆alquilo.

10. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde n = 0 o 1.

11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

A es un enlace directo;

El anillo C es fenil, tienil, piridil, tiazolil;

R¹ es seleccionado de hidrógeno, metil, etil, isopropil, *t*-butil, trifluorometil, ciclopropilmethyl, benzil, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, sec-butoxi, dimetilamino, methyltio o ciclopropil;

R² es seleccionado de metil, etil, trifluorometil, hidroximetil, carboximetil, aminometil, metoximetil, morfolinometil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 1-carboxietil, 2-dimetilaminoetil, 2-dietilaminoetil, acetamidometil, 2-[N-metil-N-(2-metoxietil)amino]etil, 2-[N-metil-N-(2-hidroxietil)amino]etil, 2-(N-metilcarbamoil)etil, 2-[N-(2-hidroxietil)carbamoil]etil, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etil, 2-morfolinoetil, 2-pirrolidin-1-iletal o 2-(1-metilpiperazin-4-il)etil, 1-metil-2-hidroxietil;

R³ es seleccionado de fluoro, nitro, trifluorometil o metoxi;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno, metil o 2-hidroxietil;

R⁶ y R⁷ son independientemente seleccionados de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, amino, metil, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, N-metil-N-propilamino, N-etilcarbamoil, metoxycarbonil, etoxycarbonil, butoxycarbonil, morfolino, pirrolidinil o piperazinil; en donde R⁶ y R⁷ independientemente pueden estar no sustituidos o sustituidos en el carbono por uno o más R¹⁵; y en donde

dicho piperazinil puede estar no sustituido o sustituido en el nitrógeno por un grupo seleccionado de R^{16} ;

o R^6 y R^7 juntos con la pirimidina a la que esyán unidos forman un anillo bicíclico seleccionado de quinazolinil, tieno[3,2-d]pirimidinil, tieno[2,3-d]pirimidinil, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinil, tieno[3,4-d]pirimidinil, pirido[2,3-d]pirimidinil, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidinil, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidinil o 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidinil; y en donde dicho anillo bicíclico puede estar no sustituido o sustituido en el carbono por uno o más R^{17} ; y en donde dicho 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidinil, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidinil o 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidinil pueden estar no sustituidos o sustituidos en el nitrógeno por un grupo seleccionado de R^{18} ;

R^{15} es seleccionado de fluoro, hidroxi, amino, etoxi, dimetilamino, fenil, pirrolidinil, piperazinil o morfolino; en donde R^{15} puede estar no sustituido o sustituido en el carbon por uno o más R^{19} ; y en donde dicho piperazinil puede estar no sustituido o sustituido en el nitrógeno por un grupo seleccionado de R^{20} ;

R^{16} es seleccionado de metil;

R^{17} es seleccionado de fluoro, cloro, metil, metoxi, etoxi o propoxi; en donde R^{17} puede estar no sustituido o sustituido en el carbon por uno o más R^{19} ;

R^{18} es seleccionado de acetil;

R^{19} es seleccionado de fluoro, hidroxi, metoxi, piperazinil, pirrolidinil o morfolino; y en donde dicho piperazinil puede estar no sustituido o sustituido en el nitrógeno por un grupo seleccionado de R^{24} ;

R^{20} es seleccionado de metil;

R^{24} es seleccionado de methil;

$n = 0$ o 1 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición que dicho compuesto no es:

5-bromo- N^4 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)- N^2 -[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinediamine;

5-cloro- N^4 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)- N^2 -[1-(2-piridinil)propil]-2,4-pirimidinediamine;

5-bromo- N^4 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)- N^2 -[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinediamine;

5-cloro- N^4 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)- N^2 -[1-(3-piridinil)propil]-2,4-pirimidinediamine;

5-cloro- N^4 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)- N^2 -[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinediamine;

5-bromo- N^4 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)- N^2 -[1-(3-piridinil)etil]-2,4-pirimidinediamine; o

5-bromo- N^4 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)- N^2 -[1-(2-piridinil)etil]-2,4-pirimidinediamine.

12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

(2*R*)-2-({4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropirimidin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol;

5-bromo-N⁴-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N²-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]pirimidine-2,4-diamine;

(2R)-2-({5-cloro-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol;

(2R)-2-({5-cloro-4-[(3-isopropoxi-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol;

(3S)-3-({5-cloro-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-2-il}amino)-3-(4-fluorofenil)-N-metilpropanamide;

2-({5-cloro-2-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino}-6-[(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il)amino]propan-1,3-diol;

2-[(5-cloro-6-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]pirimidin-4-il)amino]propan-1,3-diol;

5-cloro-N⁴-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-[(1S)-(4-fluoro-fenil)-etil]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2,4-diamine;

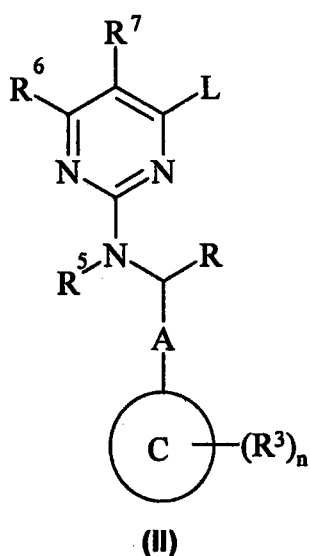
(2R)-2-({4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-7-fluoroquinazolin-2-il}amino)-2-(4-fluorofenil)etanol; y

2-[(5-cloro-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]amino]pirimidin-4-il)amino]propan-1,3-diol;

O una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

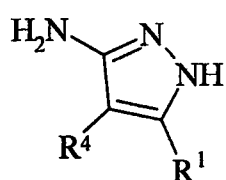
13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, proceso que comprende:

Proceso a) reacción de una pirimidina de fórmula (II):



En donde L es un grupo halo o sulfoniloxi; con una pirazol amina de fórmula (III):

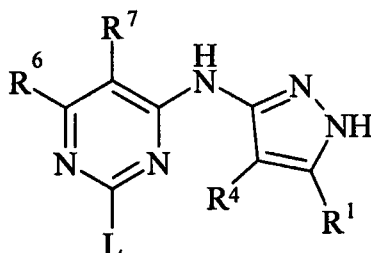
7X 909
~~409~~



(III)

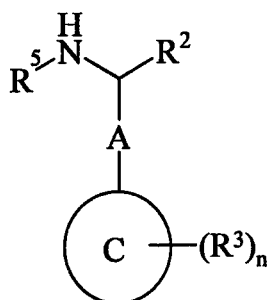
o

Proceso b) reaccionar una pirimidina de fórmula (IV):



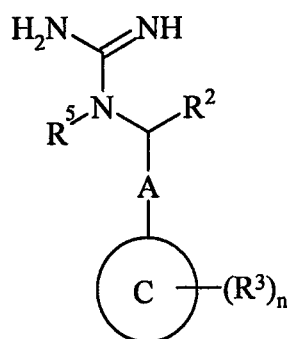
(IV)

En donde L es un grupo halo o sulfoniloxi; con un compuesto de fórmula (V):



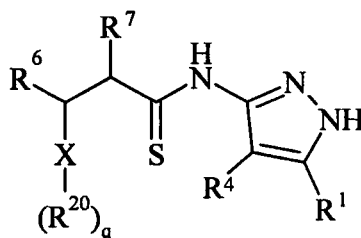
(V)

Proceso c) reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

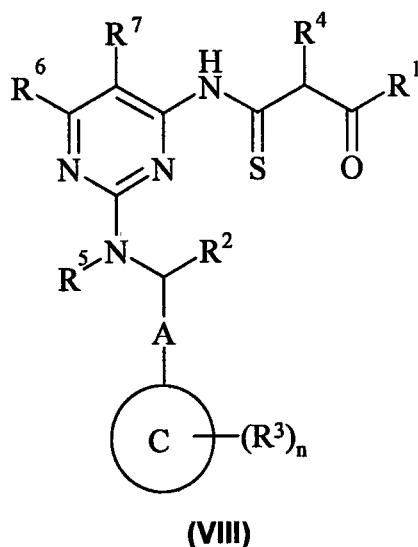
Con un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

En donde X es un átomo de oxígeno y q es 1; o X es un átomo de nitrógeno y q es 2; y en donde cada R^{20} independientemente representa un grupo C_{1-6} alquilo group; o

Proceso d) reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



con hidrazina; o

y después de esto si es necesario:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- ii) remover cualquiera de los grupos protectores;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-12, junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

D₁ 411 411

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 June 2003 (12.06.2003)

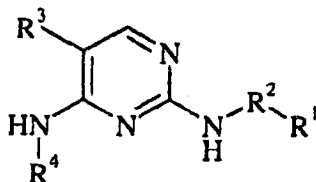
PCT

(10) International Publication Number
WO 03/048133 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 239/48, 403/12, A61K 31/505, A61P 35/00
- (74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).
- (21) International Application Number: PCT/SE02/02221
- (22) International Filing Date: 3 December 2002 (03.12.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0104140-9 7 December 2001 (07.12.2001) SE
- (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BARLAAM, Bernard [FR/FR]; AstraZeneca Research Centre Reims, Box 1050 Chemin de Vrilly, Parc Industriel Pompelle, F-51689 Reims (FR). PAPE, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). THOMAS, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/048133 A1

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES AS MODULATORS OF INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR-1 RECEPTOR (IGF-I)



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds of formula [Chemical formula should be inserted here. Please see paper copy] in which R₁¹?, R₁²?, R₁³? and R₁⁴? have the meanings defined in the specification; processes for their preparation; pharmaceutical compositions containing them; a process for preparing the pharmaceutical compositions; and their use in therapy.

and R⁸, or R^{7a} and R^{8a}, or R⁹ and R¹⁰, or R¹¹ and R¹², or R^{11a} and R^{12a}, or R¹³ and R¹⁴, or R¹⁵ and R¹⁶, or R^{15a} and R^{16a} are attached. In the definition of R¹, it should be noted that the unsaturated 5- to 6-membered ring may have alicyclic or aromatic properties.

- 5 Examples of "C₁-C₆alkyl" and "C₁-C₄alkyl" include methyl, ethyl, isopropyl and *t*-butyl. Examples of "C₁-C₆alkoxycarbonyl" include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *i*-butoxycarbonyl. Examples of "C₁-C₆alkoxy" and "C₁-C₃alkoxy" include methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of "C₁-C₆alkylcarbonylamino" include formamido, acetamido and propionylamino. Examples of "S(O)_mC₁-C₆alkyl" wherein m is 0 to 2 include methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of
- 10 "C₁-C₆alkylcarbonyl" include propionyl and acetyl. Examples of "C₂-C₆alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of "C₃-C₆cycloalkyl" are cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

- A "5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur" is a fully unsaturated, aromatic monocyclic ring
- 15 containing 5 or 6 atoms of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked. Suitably a "5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur" is pyridyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, furyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl or thienyl; said pyridyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, furyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl or thienyl.
- 20

- An "unsaturated 5- to 6-membered ring which may comprise at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur" is a fully or partially unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 atoms optionally of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, and which may, unless otherwise specified, be
- 25 carbon or nitrogen linked. Suitably an "unsaturated 5- to 6-membered ring which may comprise at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur" is phenyl or pyridyl.

- A "5- membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur" is a fully unsaturated, aromatic monocyclic ring
- 30 containing 5 atoms of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked. Suitably a "5- membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur" is pyrazolyl.

47 4/13

R^1 represents an optionally substituted 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom (e.g. one, two, three or four ring heteroatoms independently) selected from nitrogen, oxygen and sulphur. Examples of heteroaromatic rings include thienyl (e.g. 3-thienyl), pyrazolyl (e.g. 4-pyrazolyl), isoxazolyl (e.g. 5-isoxazolyl), thiadiazolyl, pyrrolyl (e.g. 2-pyrrolyl), furanyl (2- or 3-furanyl), thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl (e.g. 4-imidazolyl), pyrazinyl (e.g. 2-pyrazinyl), pyridazinyl (e.g. 3-pyridazinyl), pyrimidinyl (e.g. 4- or 5-pyrimidinyl) and pyridyl (2-, 3- or 4-pyridyl).

In R^1 , the 5- or 6-membered heteroaromatic ring is optionally substituted by at least one substituent (e.g. one, two, three or four substituents independently) selected from C_1 - C_6 , particularly C_1 - C_4 alkyl (such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, n-pentyl or n-hexyl), C_1 - C_6 , particularly C_1 - C_4 alkoxy (such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, n-butoxy, *tert*-butoxy, n-pentoxy or n-hexoxy) (each of the C_1 - C_6 alkyl and C_1 - C_6 alkoxy substituent groups being optionally substituted by at least one substituent, e.g. one, two, three or four substituents independently, selected from halogen (such as fluorine, chlorine bromine or iodine), amino, hydroxyl and trifluoromethyl), halogen (such as fluorine, chlorine, bromine or iodine), nitro, cyano, $-NR^5R^6$, carboxyl, hydroxyl, C_2 - C_6 , particularly C_2 - C_4 alkenyl (such as ethenyl), C_3 - C_6 cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), C_1 - C_6 , particularly C_1 - C_4 alkoxycarbonyl (such as methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), C_1 - C_6 , particularly C_1 - C_4 alkylcarbonyl (such as methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl or n-hexylcarbonyl), C_1 - C_6 , particularly C_1 - C_4 alkylcarbonylamino (such as methylcarbonylamino or ethylcarbonylamino), phenylcarbonyl, $-S(O)_mC_1$ - C_6 , particularly C_1 - C_4 alkyl, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2NR^{7a}R^{8a}$, and an optionally substituted unsaturated 5- to 6-membered ring which may comprise at least one ring heteroatom (e.g. one, two, three or four ring heteroatoms independently) selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

Examples of the unsaturated 5- to 6-membered ring include phenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, thienyl (e.g. 3-thienyl), pyrazolyl (e.g. 4-pyrazolyl), isoxazolyl (e.g. 5-isoxazolyl), thiadiazolyl, pyrrolyl (e.g. 2-pyrrolyl), furanyl (2- or 3-furanyl), thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl (e.g. 4-imidazolyl), pyrazinyl (e.g. 2-pyrazinyl), pyridazinyl (e.g. 3-pyridazinyl), pyrimidinyl (e.g. 4- or 5-pyrimidinyl) and pyridyl (2-, 3- or 4-pyridyl). The ring may itself be optionally substituted by at least one substituent (e.g. one, two, three or four substituents independently) selected from C_1 - C_6 , particularly C_1 - C_4 alkyl (such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, n-pentyl or n-hexyl), C_1 - C_6 ,

isomers (including atropisomers) of the compounds of formula (I) and mixtures thereof including racemates. The use of tautomers and mixtures thereof also form an aspect of the present invention. For example where R⁴ is pyrazolyl; pyrazolyl-5-yl and pyrazolyl-3-yl are tautomers of the same compound.

5 The compounds of formula (I) have activity as pharmaceuticals, in particular as modulators or inhibitors of insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) activity, and may be used in the treatment of proliferative and hyperproliferative diseases/conditions, examples of which include the following cancers:

- 10 (1) carcinoma, including that of the bladder, brain, breast, colon, kidney, liver, lung, ovary, pancreas, prostate, stomach, cervix, colon, thyroid and skin;
- (2) hematopoietic tumors of lymphoid lineage, including acute lymphocytic leukaemia, B-cell lymphoma and Burkett's lymphoma;
- (3) hematopoietic tumours of myeloid lineage, including acute and chronic myelogenous leukaemias and promyelocytic leukaemia;
- 15 (4) tumours of mesenchymal origin, including fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma; and
- (5) other tumours, including melanoma, seminoma, teratocarcinoma, neuroblastoma and glioma.

The compounds of the invention are especially useful in the treatment of tumors of the breast and prostate.

20 Thus, the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined for use in therapy.

In a further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined in the manufacture of a medicament for use in therapy.

25 In the context of the present specification, the term "therapy" also includes "prophylaxis" unless there are specific indications to the contrary. The terms "therapeutic" and "therapeutically" should be construed accordingly.

The invention also provides a method of treating cancer which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined.

30 The invention still further provides a method of modulating insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) activity which comprises administering to a patient in need thereof

the DC protein assay kit (Bio-Rad Laboratories, USA, according to manufacturer's instructions).

Western blot technique

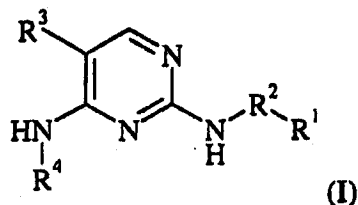
Cell samples were made up with 4x sample buffer, syringed with a 21 gauge needle and boiled for 5 minutes. Samples were loaded at equal volumes and a molecular weight ladder on 4-12% Bis-Tris gels (Invitrogen BV, The Netherlands) and the gels were run in an Xcell SureLock™ Mini-Cell apparatus (Invitrogen) with the solutions provided and according to the manufacturer's instructions. The gels were blotted onto Hybond C Extra™ membrane (Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd.) for 1 hour at 30 volts in the Xcell SureLock™ Mini-Cell apparatus, using Western transfer buffer. The blotted membranes were stained with 0.1% Ponceau S to visualise transferred proteins and then cut into strips horizontally for multiple antibody incubations according to the molecular weight standards. Separate strips were used for detection of IGF-1R, Akt, MAPK and actin control.

The membranes were blocked for 1 hour at room temperature in PBST + 5% milk solution. The membranes were then placed into 3ml primary antibody solution in 4 well plates and the plates were incubated overnight at 4°C. The membranes were washed in 5ml PBST, 3 times for 5 minutes each wash. The HRP-conjugated secondary antibody solution was prepared and 5ml was added per membrane. The membranes were incubated for 1 hour at room temperature with agitation. The membranes were washed in 5ml PBST, 3 times for 5 minutes each wash. The ECL solution (SuperSignal ECL, Pierce, Perbio Science UK Ltd) was prepared and incubated with the membranes for 1 minute (according to manufacturer's instructions), followed by exposure to light sensitive film and development.

The compounds of the Examples were found to have an IC_{50} in the above test of less than 20 μ M.

Claims

1. A compound of formula (I):



5 wherein

R^1 represents a 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, amino, hydroxyl and trifluoromethyl), halogen, nitro, cyano, $-NR^5R^6$, carboxyl, hydroxyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, $-S(O)_mC_1$ - C_6 alkyl, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2NR^{7a}R^{8a}$, and an unsaturated 5- to 6-membered ring which may comprise at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring itself being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, amino, hydroxyl and trifluoromethyl), halogen, nitro, cyano, $-NR^9R^{10}$, carboxyl, hydroxyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, $-S(O)_nC_1$ - C_6 alkyl, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ and $-SO_2NR^{11a}R^{12a}$,

20 m is 0, 1 or 2;

n is 0, 1 or 2;

R^2 represents a C_1 - C_4 alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl and C_1 - C_3 alkoxy;

R^3 represents hydrogen, halogen or trifluoromethyl;

25 R^4 represents a 5-membered heteroaromatic ring comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy (each of which may be optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, amino, hydroxyl and trifluoromethyl), halogen, nitro, cyano, $-NR^{13}R^{14}$, carboxyl, hydroxyl, C_2 - C_6 alkenyl,

C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₄alkoxycarbonyl, C₁-C₄alkylcarbonyl, C₁-C₄alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, -S(O)_pC₁-C₄alkyl, -C(O)NR¹⁵R¹⁶ and -SO₂NR^{15a}R^{16a},

p is 0, 1 or 2;

R⁵ and R⁶ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or

- 5 R⁵ and R⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R⁷ and R⁸ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or

R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

- 10 R^{7a} and R^{8a} each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or R^{7a} and R^{8a} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R⁹ and R¹⁰ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or

- 15 R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R¹¹ and R¹² each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or

R¹¹ and R¹² together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R^{11a} and R^{12a} each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl,

- 20 or R^{11a} and R^{12a} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

R¹³ and R¹⁴ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or

R¹³ and R¹⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

- 25 R¹⁵ and R¹⁶ each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl, or R¹⁵ and R¹⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle; and

R^{15a} and R^{16a} each independently represent hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl,

- 30 or R^{15a} and R^{16a} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered saturated heterocycle;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

418
418

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

ASUNTO Radicación 06-054455
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio
 Folios 11

15305

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/GB2004/004784
Fecha de Presentación Internal. Noviembre 15 de 2004

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: 151 a 308 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 309 a 323 como se radicó inicialmente
 Folios: 401 a 410 modificadas
- 1.3. Prioridad: US No. 60/520,581 del 17 de Noviembre de 2003
 US No. 60/556,213 del 25 de Marzo de 2004
- 1.4. Respuesta del solicitante: A Primer Art. 45 Folios: 399 a 410

2. Objeto de la invención

Título: "DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE RECEPTOR TIROSINA CINASAS".

El problema a planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer novedosos derivados de pirazol; los cuales son usados para el tratamiento y prevención del cáncer.

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

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/506 y A61K 31/4155

Exp. 2006 054455

3. 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: Noviembre 17 de 2003

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consulto las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

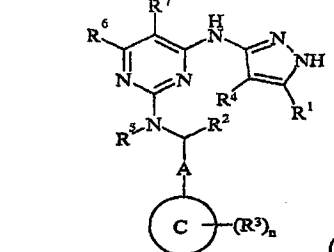
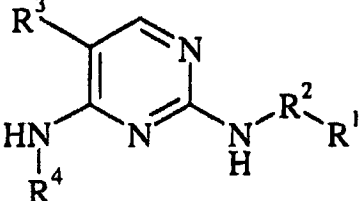
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 03/048133	PYRIMIDINE DERIVATIVES AS MODULATORS OF INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR-1 RECEPTOR (IGF-I)	Junio 12 de 2003

D1, se refiere a derivados de pirimidina y se relaciona con inhibidores de tirosina cinasa para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I)

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 06-054455	D1 = WO 03/048133
Compuesto de fórmula (I):  (I) Donde: 	Compuesto de fórmula (I):  (I) Donde: R4= Anillo heteroaromático (Pág. 65, líneas 25-26), siendo: Pirazol(Pág. 5, línea 18); y puede estar sustituido por al menos un sustituyente.
R1= Hidrógeno	Hidrógeno
R4= Alquilo C1-6	Alquilo C1-6, (Págs. 65, líneas 27-29), etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, terbutilo (Pág. 5, líneas 4-12)
R6= Hidrógeno, halo	R3= Hidrógeno, halo (Pág. 65, línea 24)
R7= Hidrógeno	Hidrógeno
R5= Hidrógeno	Hidrógeno
 R2= Alcoxilo C1-6, halo, hidroxil	R2= Alquilo C1-4 (Pág. 65, línea 22), metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, terbutilo (Pág. 5, líneas 4-12); y puede estar sustituido por halo, hidroxil, alcoxil C1-3 (Pág. 65, líneas 22-23)
A= Enlace directo	Enlace directo
C= Carbociclo o heterociclo, como: fenil, tienil, piridilo, tiazolil; sustituidos opcionalmente	R1= Anillo Heteroaromático (Pág. 65, líneas 6-7 y 12 y 13); siendo : tienil (Pág. 6, línea 4), piridil (Pág. 6, línea 7) y tiazolil (Pág. 6, línea 5); estando sustituidos por al menos un sustituyente.
R3= Alquilo C1-6, alcoxil C1-6, alquenoil C2-6, halogeno, nitro, ciano, hidroxil, amino, carboxil n= 0, 1, 2 y 3	Alquilo C1-6, alcoxil C1-6, alquenoil C2-6, halogeno, nitro, ciano, carboxil, cicloalquilo C3-6 (ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil), (Pag. 65, línea 27-29 y Pág. 5, líneas 11-12)

El estado de la técnica más cercano es D1, ya que divulga derivados de pirimidina y se relaciona con inhibidores de tirosina cinasa para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer (Pág. 18, líneas 5-17).

La solicitud se diferencia de D1, en la presencia de un grupo fenilo que esta unido al grupo amino que se encuentra en la posición 2 de la pirimidina, mientras que en D1 existe son grupos heteroaromáticos (Pág. 65, líneas 6-7 y 12-13).

Efecto Técnico; No hay evidencia de una ventaja técnica, por la presencia de un grupo fenilo unido al grupo amino que se encuentra en la posición 2 de la pirimidina; por tal razón los compuestos de la solicitud son alternativos a los compuestos de D1 ya que la actividad inhibitoria de la quinasa tirosina de los compuestos de la solicitud esta expresada como IC50 presentando valores en el rango de entre 0,01 μM - 10 μM (folio 308) y los compuestos de la anterioridad (D1) presentan la misma efectividad como inhibidores de la tirosina cinasa, ya que los valores de IC50 μM son menores a 20 μM , (Pág. 64, último párrafo): por consiguiente se evidencia que los compuestos reclamados son igual de efectivos a los ya conocidos en el arte previo (D1).

Así el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de proveer compuestos alternativos derivados de pirazol.

Por tal razón, para un experto en la materia que conoce los compuestos de D1, era obvia la presencia de un grupo fenilo unido al grupo amino que se encuentra en la posición 2 de la pirimidina, y D1 enseña la presencia de un grupo heteroaromático en la misma posición (ver tabla comparativa): como se observa en los compuestos de fórmula (I) reivindicados. Por tanto el los compuestos de fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas no tienen Nivel Inventivo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

En folio 399, el solicitante da respuesta al concepto técnico No. 2712, así:

(1) Hace referencia a las objeciones del examinador, dadas para el capitulo reivindicatorio anterior, y realiza las modificaciones con respecto a:

- Restricción en el capitulo reivindicatorio (de 28 reivindicaciones, paso a 14 reivindicaciones)

SIC: De acuerdo a lo anterior, esta oficina acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (folios 401 a 410).

Novedad: Al respecto, dice el solicitante:

(2) Folio 400," que el nuevo capitulo reivindicatorio ha sido adaptado de tal forma que no cubre ninguno de los compuestos que hacen parte de la anterioridad D1 (WO 03/048133), de los tres compuestos (44, 45 y 92) citados por el examinador, no se encuentran al alcance de la nueva reivindicación 1"

SIC: si bien es cierto que ninguno de los tres ejemplos citados en el concepto técnico anterior se encuentran dentro del alcance de la nueva reivindicación 1; se reconoce frente a D1 la Novedad de los compuestos de la solicitud; pero que de acuerdo a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, no tienen nivel inventivo los compuestos de la solicitud frente al documento D1; ver punto 5.1 de este concepto.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 03/048133	1 a 14	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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
12-8 NOV. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 3696	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
---------------------------	---