

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.



No. 10-098749- -00007-0000

Fecha: 2013-02-20 16:35:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **10.098.749**
Asunto : Solicitud de patente para: **NUEVOS DERIVADOS DE PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDINA COMO FÁRMACOS ANTICANCER**
Solicitante : **NATCO PHARMA LIMITED**
Fecha solicitud : 11 de agosto 2010

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **21366** notificado por fijación en lista el 27 de noviembre de 2012.

2. Mediante oficio No. **21366** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 7 en vista del documento D1: Artículo; Cavasotto, C.N. et al. (2006). In silico identification of novel EGFR inhibitors with antiproliferative activity against cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Pergamon, Elsevier Science. Vol. 16(7): 1969-1974.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al pliego reivindicatorio:

- La reivindicación 1 ha sido modificada, eliminando el hidrógeno de la lista de posibles sustituyentes de R₁. Las definiciones de R₁, R₂ y R₄ también han sido modificadas eliminando los sustituyentes cíclicos, los cuales no especifican ninguna limitación a un tamaño de la fracción cíclica. Una modificación que clarifica ha sido realizada a la definición de R₂ para especificar que el grupo 1,4-benzodioxina, es de hecho, un 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina. Esta corrección es obvia en el sentido que es inmediatamente evidente que ninguna otra cosa podría haber sido a propósito porque (a) el grupo 1,4-benzodioxina se presenta como un ejemplo de un heterociclilo fusionado (y no un grupo heteroarilo fusionado), y (b) el grupo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina es visto en la posición R₂ en los Ejemplos (compuestos 1, 13, 25, 37, y 49).
- Las reivindicaciones 5 y 7 han sido eliminadas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa

invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

"En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado".

[Señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Con respecto a la objeción realizada por el Examinador, en cuanto a la falta de nivel inventivo sobre D1, amablemente señalamos que para una persona del oficio normalmente versada en la materia no habría sido obvio que los compuestos reivindicados en la presente solicitud poseerían la actividad robusta *in vitro* e *in vivo* en contra del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) evidenciada en la presente solicitud.

Al evaluar la actividad inventiva en vista de D1, es importante considerar la enseñanza de dicho documento como un todo, sin permitir retrospectiva para enfatizar la relevancia de ciertos aspectos más cercanos a la materia de la presente invención.

D1 informa qué es esencialmente un ejercicio de identificación de compuestos más opcionados mediante '*búsqueda virtual*' (VS) de librerías químicas *in silico*, como una alternativa a la técnica '*húmeda*' de búsqueda de alto rendimiento (HTS). Más de 300,000 compuestos fueron evaluados en D1 mediante VS. Las 50 moléculas con la mejor puntuación fueron probadas *in vitro*. Los compuestos que tienen 40% o más de la actividad EFGR quinasa *in vitro* se presentan en la Tabla 1 de D1. Por lo tanto, aquellos compuestos representan los 7 candidatos más prometedores de los más de 300,000 compuestos originalmente seleccionados.

Es muy importante tener en cuenta a este respecto que, estructuralmente, los 7 compuestos identificados en la Tabla 1 de D1 tienen poco en común uno con el otro. La diferencia estructural entre los compuestos de la Tabla 1 de D1, de hecho, está reflejada mediante la enseñanza en el primer párrafo de D1 que dice '*la respuesta terapéutica no puede estar correlacionada con la pequeñez de la variación de la estructura química*'. Así, los autores de D1 interpretan los resultados en ese documento para concluir que un pequeño cambio en la estructura puede conducir a una disminución significativa en la actividad biológica deseada. La implicación es que la afinidad para el receptor EGF no necesariamente será retenida en compuestos que tienen estructuras ampliamente similares a los de la Tabla 1.

Esta conclusión es únicamente lógica cuando el proceso de descubrimiento de medicamentos de D1 es considerado cuidadosamente. Cualquier compuesto de los 300,000 originales compartiendo similitudes estructurales con los 7 compuestos

identificados en la Tabla 1 de D1 debieron haber sido descartados en la etapa de búsqueda virtual, porque no se consideran una buena opción para el receptor EGF, o debieron haber fallado en dar resultados positivos en la subsiguiente prueba *in vitro*. Por lo tanto, los compuestos identificados en D1 no son presentados simplemente como representantes de las clases generales de compuestos que también pueden ser activos, sino como instancias discretas de compuestos activos entre un campo poblado por compuestos significativamente menos activos.

Por lo tanto, cordialmente indicamos que el documento D1 al ser leído por una persona del oficio normalmente versada en la materia, no tendría ninguna expectativa de que la modificación de la estructura del compuesto 39 daría además compuestos pirazolo[3,4-D]pirimidina útiles como inhibidores de EGFR. Respetuosamente manifestamos que la objeción realizada por el Examinador de falta de nivel inventivo, se basa en una semejanza entre los compuestos de la presente invención y el compuesto 39 de D1, la cual se fundamenta en retrospectiva, en lugar de cualquier consideración de qué la persona del oficio normalmente versada en la materia en realidad habría contemplado a hacer, cuando se enfrenta con D1 en la fecha de prioridad de la presente solicitud.

Por consiguiente, los compuestos reivindicados en la presente invención son a primera vista no obvios sobre D1. En este sentido, vale la pena aclarar, que el Ejemplo 50 (la presente solicitud) difiere del compuesto 39 de D1, ya que posee un grupo metilo unido a cada una de las posiciones 3- y 5- en el anillo de fenilo, en comparación con el patrón de sustitución monometílico de D1.

Como se evidencia a partir de los Anexos Experimentales adjuntos, esta diferencia estructural se encuentra asociada con una ventaja técnica sorprendente. Así, el Ejemplo 50 de la presente solicitud (reivindicación 4 de la presente invención, incluyendo el compuesto (b)) tiene una concentración inhibitoria IC_{50} de solo 253 nM, que es significativamente menor que la del compuesto 39 de D1 (394 nM). Esta ventaja técnica sorprendente es una prueba más de un nivel inventivo.

Finalmente y en virtud de los argumentos aquí expuestos, respetuosamente señalamos que la presente invención es claramente inventiva por encima del arte previo citado por el Examinador.

3.3 Conclusión

Por todo lo anterior el documento D1 no resulta una anterioridad válida capaz de afectar el nivel inventivo del producto de la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

Dicho mérito investigativo ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado patentes para invenciones equivalentes. Tal es el caso de Australia, patente No. AU2009211004 (B2) y Estados Unidos, patente No. US8349847 (B2).

Si bien es cierto que cada país es autónomo en conceder o negar el privilegio de patente para una solicitud, también es cierto que los requisitos de concesión de dichos privilegios son universales, esto es, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, como también la forma de evaluarlos. Así las cosas, el hecho de que la misma solicitud cumpla con los mencionados requisitos en diferentes países, como se mencionó anteriormente, es un claro indicio del merecimiento de la patente en Colombia.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 21366, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. Anexos

- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones
- Anexos Experimentales

Señor Director,

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-17766-0841-001-8

del SGD\SGD\ID-236356\WPC17766

No. M-2013-236356\SGD

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

NATCO PHARMA LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
India	Natco House, Road No. 2, Banjara Hills, Hyderabad 500 033,	Andhra Pradesh
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 10.098.749****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 5 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

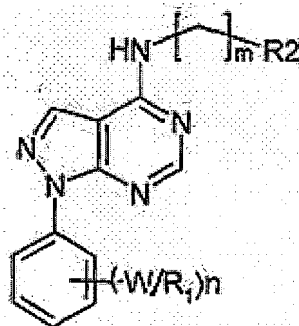
**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos****Poder, si fuere el caso.****Documento que contiene las modificaciones o correcciones.****Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.**

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>Lu2 Clemencia De Paez</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555 <i>TP # 23555-055</i>

⁶ SGAINCA\WPC17766\ID-236463

REIVINDICACIONES

1. Derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidina sustituida de la fórmula I,



Fórmula-I

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizados porque

- n y m son 1, 2 ó 3;
- W es un enlace individual, alquenilo, alquinilo, NH, S, SO, SO₂, O, C=O, o un grupo amida:

- cada R₁ se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, amino, hidroxiamino, carboxi, nitro, guanidino, ureido, carbamoilo, ciano y trifluorometilo,

o cada R₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste de C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alcoxi, C₃-C₆cicloalcoxi, (C₁-C₆)alcoxycarbonilo, C₁-C₆tioalcoxi, C₃-C₆tioalcoxi, nitro, amino, N-mono(C₁-C₆)alquilamino, N,N-di(C₁-C₆)alquilamino, formamido, amido, acetamido, hidroxilamino, C₁-C₆alcoxiamino, hidrazino, trifluorometilo, trifluorometoxi, C₂-C₆alquenilo, C₂-C₆alquinilo,;o

cada R₁ se selecciona independientemente de R₃-sulfonilamino, ftalimido-(C₁-C₄)-alquilsulfonilamino, benzamido, bencenosulfonilamino, 3-fenilureido, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, y C₂-C₄alcanoilamino, y en donde el sustituyente bencenosulfonilamino o fenilo o fenoxi o anilino o fenilsulfanilo en R¹ puede tener opcionalmente uno o dos halógenos, (C₁-C₄)alquilo, ciano, metanosulfonilo o sustituyentes (C₁-C₄)alcoxi,

o cualquiera de dos R₁ tomados conjuntamente con los carbonos a los cuales están unidos comprende un anillo de 5-8 miembros que comprende al menos uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde los grupos alquilo y porciones alquilo de los grupos alcoxi o alquilamino en R_1 pueden ser de cadena recta o si comprenden al menos tres carbonos pueden estar ramificados o ser cíclicos y en donde R_3 se selecciona de C_1 - C_6 alquilo y C_3 - C_6 cicloalquilo;

- R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alcoxicarbonilo, C_1 - C_6 tioalquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, 1,3-benzodioxol y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina,

o R_2 se selecciona del grupo que consiste de fenilo o bencilo y sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos y los sustituyentes se seleccionan independientemente de R_4 ,

o R_2 es seleccionado de $-O(CH_2)_2OCH_3$ y $-CO_2H$,

en donde R_4 se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, hidroxiamino, carboxi, nitro, guanidino, ureido, carbamoilo, ciano, trifluorometilo, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, hidroxilo, C_1 - C_6 alcoxi, C_3 - C_6 cicloalcoxi, C_1 - C_6 alcoxicarbonilo, C_1 - C_6 tioalcoxi, C_3 - C_6 tiocicloalcoxi, nitro, amino, N-mono(C_1 - C_6)alquilamino, N,N-di(C_1 - C_6)alquilamino, formamido, amido, acetamido, hidroxilamino, C_1 - C_6 alcoxi-amino, hidrazino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquenilo, alquinilo, $-O(CH_2)_3$ -morfolino y $-O(CH_2)_2OCH_3$; o

un derivado del mismo comprendiendo un grupo 3,5-dimetilfenil o (trimetilsilil)etilfenil en el átomo de nitrógeno sustituido del grupo pirazolo en la fórmula I.

2. Derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidina de la Fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque se seleccionan de:

A) Derivados de [1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

- a) N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-il-amina
- b) [2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-il)-amina
- c) [4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bencil]-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-il]-amina

- d) (3,4-dimetoxi-bencil)-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- e) [3,4-bis-(2-metoxi-etoxi)-bencil[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- f) Benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il]-amina
- g) Ácido [1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4ilamino)-acético
- h) 3,4-dietoxi-bencil-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- i) [1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-amina
- j) [4-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- k) (4-metoxi-bencil-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- l) [4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bencil]-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina

B) Derivados de [1-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

- a) N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-[1-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- b) [2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-[1-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- c) [4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bencil]-[1-3-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- d) (3,4-dimetoxi-bencil)-[1-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- e) [3,4-bis-(2-metoxi-etoxi)-bencil[1-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- f) Benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-[1-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- g) Ácido [1-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4ilamino)-acético
- h) 3,4-dietoxi-bencil-[1-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina

- i) [1-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-amina
- j) [4-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-[1-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- k) (4-metoxi-bencil-[1-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- l) [4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bencil]-[1-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina

C) Derivados de 3-yodofenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

- a) N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-[1-(3-yodo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- b) [2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-[1-(3-yodo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- c) [4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bencil]-[1-(3-yodo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- d) (3,4-dimetoxi-bencil)-[1-(3-yodo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- e) [3,4-bis-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-[1-(3-yodo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- f) Benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-[1-(3-yodo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- g) Ácido [1-(3-yodo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4ilamino)-acético
- h) 3,4-dietoxi-bencil-[1-(3-yodo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- i) [1-(3-yodo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-il)-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-amina
- j) [4-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-[1-(3-yodo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- k) (4-metoxi-bencil-[1-(3-yodo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina
- l) [4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bencil]-[1-(3-yodo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-il)-amina

3. Derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque se seleccionan de derivados de 3-cianofenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

- a) 3-{4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il}-benzonitrilo
- b) 3-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etilamino]-pirazolo[3,4-d]-1-il}-benzonitrilo
- c) 3-{4-[4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bencilamino]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo
- d) 3-[4-(3,4-dimetoxi-bencilamino)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo
- e) 3-{4-[3,4-bis-(2-metoxi-etoxi)-bencilamino]pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo
- f) 3-{4-[benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo
- g) Ácido [1-(3-yodo-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4-ilamino)-acético
- h) 3-[4-(3,4-dietoxi-bencilamino)pirazolo[3,4-d]pirimidin -1-il]-benzonitrilo
- i) 3-[4-(3,4,5-trimetoxi-bencilamino)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzonitrilo
- j) 3-{4-[4-(2-metoxi-etoxi)-bencilamino]-pirazolo[3,4-d]pirimidin -1-il}-benzonitrilo
- k) 3-[4-[4-metoxi-bencilamino)-pirazolo[3,4-d]-1-il]-benzonitrilo
- l) 3-{4-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bencilamino]-pirazolo[3,4-d]pirimidin -1-il}-benzonitrilo

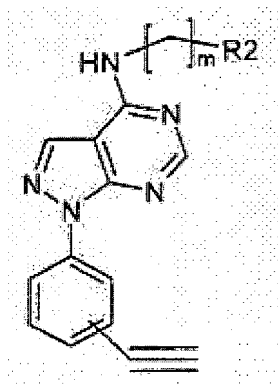
4. Derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque se seleccionan de los derivados de 3,5-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidina

- a) N-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-1-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina
- b) N-(benzo[d][1,3]dioxo-5-ilmetil)-1-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina
- c) 1-(3,5-dimetilfenil)-N-(2-(2-metoxietoxi)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina
- d) [1(3,5-dimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-il]-[4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bencil]-amina
- e) (3,4-dimetoxi-bencil)-[1(3,5-dimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-il]-amina

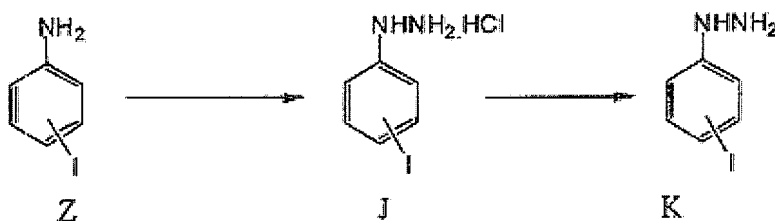
- f) [3,4-bis(2-metoxi-etoxi)-bencil]-[1-(3,5-dimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-il]-amina
- g) Ácido [1(3,5-dimetil-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4ilamino) acético
- h) 3,4-dietoxi-bencil)-[1-(3,5-dimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-il]-amina
- i) [1(3,5-dimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-il)-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-amina
- j) [1(3,5-dimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-il]-[4-(2-metoxi-etoxi)bencilamina
- k) [1(3,5-dimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-il]-[4-(metoxi)bencilamina
- l) [1(3,5-dimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-il]-[4-(3-morfolina-4-il-propoxi)bencilamina

5. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula-I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

(1) un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho compuesto tiene un sustituyente etinilo en el anillo N-fenilo o una sal farmacéuticamente aceptable, por cualquier proceso conocido aplicable a los compuestos relacionados químicamente

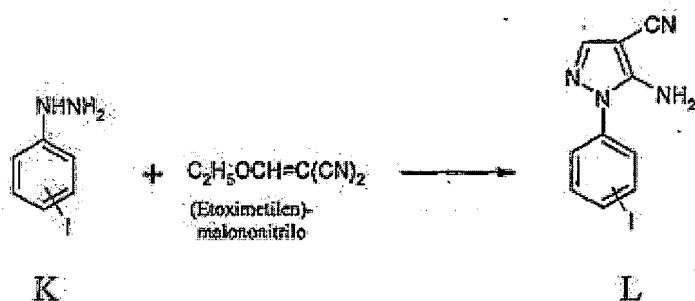


Fórmula I (con grupo acetileno)

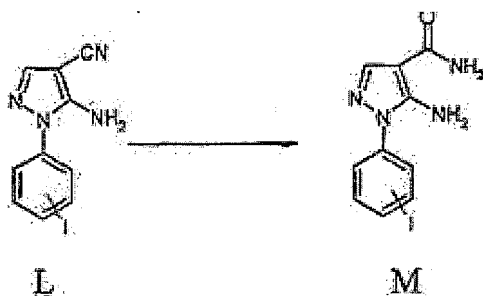


Donde el proceso comprende la diazotización de un compuesto de la fórmula Z con ácido mineral tal como ácido clorhídrico o sulfúrico y con solución de nitrito de

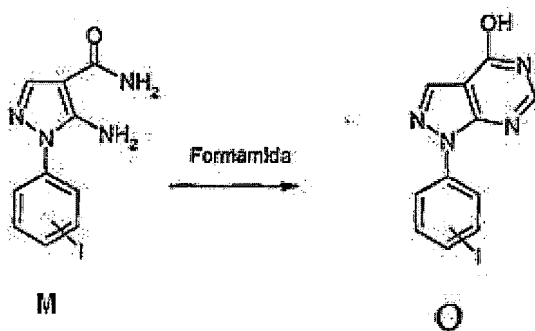
sodio a temperaturas de -10°C a 5°C para obtener clorhidrato de fenil-hidrazina yodo-sustituido de la fórmula J neutralizando el compuesto de la fórmula J con una base adecuada tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de amonio y bicarbonatos de metales alcalinos para obtener la fenil-hidrazina yodo-sustituida de la fórmula K; y luego ya sea



(a) Reaccionar el compuesto de la fórmula K con etoxi-metilenemalononitrilo en solventes próticos tal como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, dimetil-formamida o mezclas de estos solventes a temperaturas de 60°C para obtener los nuevos fenil-5-amino-1H-pirazolo-4-carbonitrilos N-(yodo-sustituido) de la fórmula L, o (b) reaccionar los compuestos de la fórmula K con etoxi-metilenomalononitrilo generado *in situ* al hacer reaccionar ortoformiato de trietilo y malononitrilo para obtener los nuevos fenil-5-amino-1H-pirazolo-4-carbonitrilos N-(yodo-sustituidos) de la fórmula L bajo condiciones de temperatura que varían desde 40°C a 100°C .

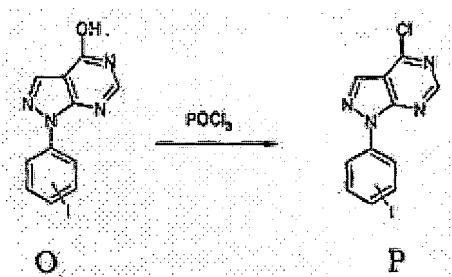


Hidrolizar el grupo nitrilo de los compuestos de la fórmula L con un ácido mineral tal como ácido sulfúrico en medio acuoso y basificar con una base adecuada tal como amoníaco o bicarbonatos, carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos a temperaturas de 10°C a 40°C para obtener las nuevas fenil-5-amino-1H-pirazolo-4-carboxamidas N-(yodo-sustituidas) de la fórmula M;

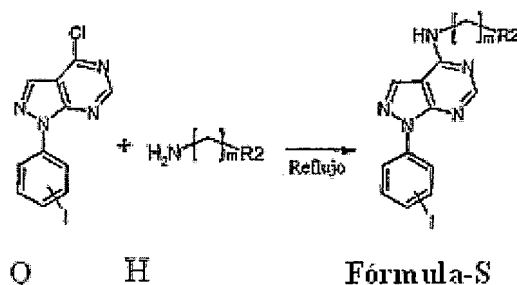


Reaccionar el compuesto de la fórmula M con formamida a condiciones puras o en solvente tal como sulfolano a temperaturas entre 150°C y 200°C para obtener la

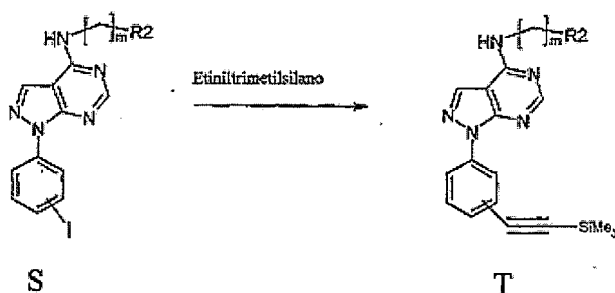
nueva fenil-5-amino-1H-pirazolo-4-carboxamida N-(yodo-sustituida) de la fórmula O, y luego ya sea



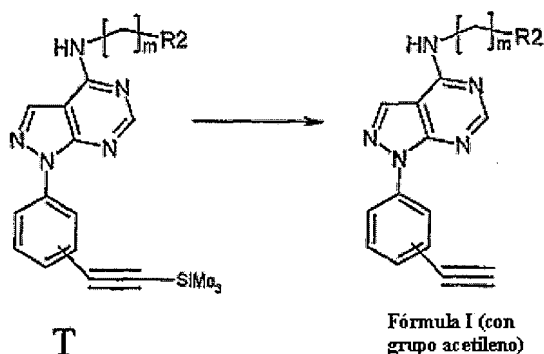
(c) Reaccionar los compuestos de la fórmula O con oxiclورو de fósforo en condiciones puras o en solventes apróticos tal como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo o mezclas de estos solventes a condiciones de temperatura de reflujo para obtener las nuevas 4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidinas N-(yodo-sustituidas) de la fórmula P, o (d) reaccionar los compuestos de la fórmula O con cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo en solventes apróticos tal como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo o mezcla de estos solventes a temperaturas de 25°C para obtener las nuevas 4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina N-sustituidas de la fórmula P;



Someter a reflujo del compuesto de la fórmula Q con alquil-amina sustituida de la fórmula H en solventes próticos tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico o mezclas de estos solventes, a condiciones de temperatura de reflujo para obtener las nuevas pirazolo[3,4-d]pirimidinas sustituidas de 4-amino sustituido 1-(yodo-sustituido) de la fórmula S,

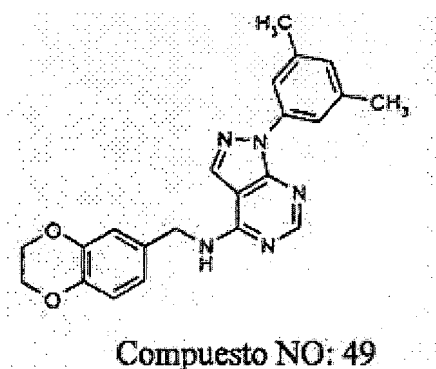


Someter a reflujo del compuesto de la fórmula S con trimetilsilil-acetileno sustituido en solventes próticos tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico o mezclas de estos solventes a condiciones de temperatura de reflujo para obtener las nuevas N-(trimetil-silil-protégido-etinil-sustituido) fenil-4-amino sustituido-pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula T; y

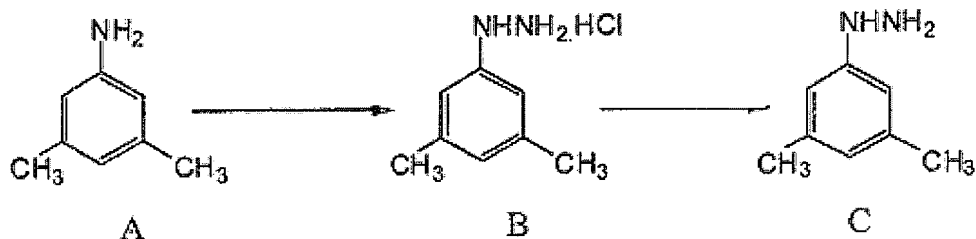


Desproteger los compuestos de la fórmula T con una base adecuada tal como amoníaco, mono-, di- o tri-alquilaminas, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de amonio y bicarbonatos de metales alcalinos para obtener los nuevos compuestos sustituidos con acetileno de la Fórmula I.

(2) un proceso para la preparación de N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-1-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

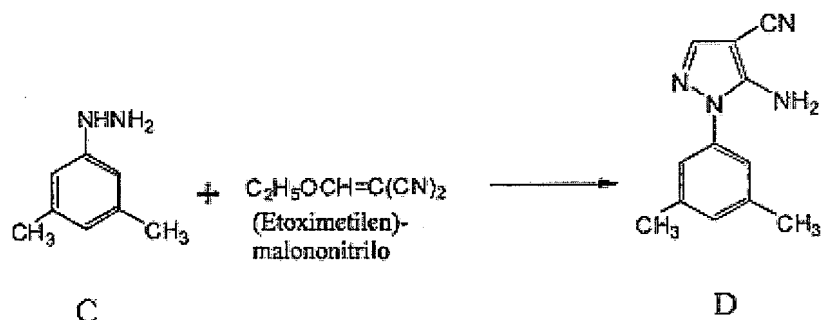


o una sal del mismo, que comprende

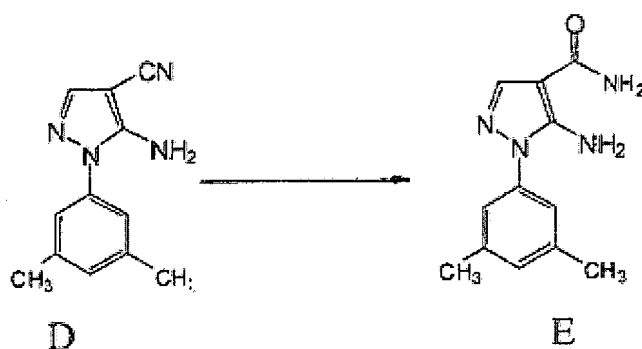


diazotizar un compuesto de la fórmula A con ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y con solución de nitrito de sodio a temperaturas de -10°C a 5°C para obtener clorhidrato de fenil-hidrazina sustituida de la fórmula B;

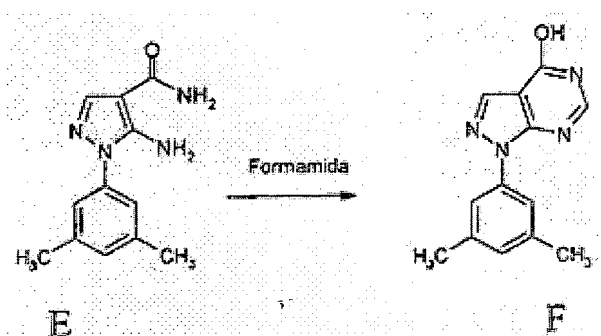
neutralizar el compuesto de la fórmula B con una base adecuada tal como amoníaco, mono-, di- o tri-alquilaminas, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de amonio y bicarbonatos de metales alcalinos para obtener las nuevas fenil-hidrazinas sustituidas de la fórmula C; y luego ya sea



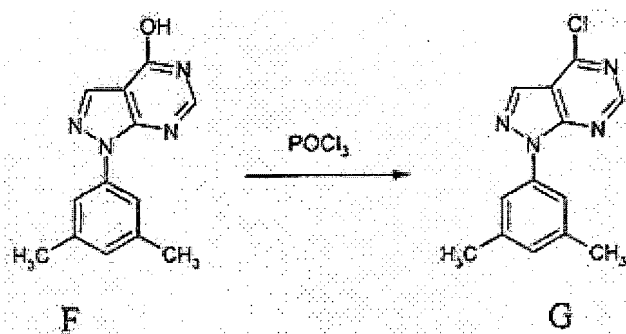
(e) reaccionar el compuesto de la fórmula C con etoximetilenomalononitrilo en solventes próticos tal como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, dimetilformamida o mezclas de estos solventes a temperaturas de 60°C para obtener los nuevos fenil-5-amino-1H-pirazolo-4-carbonitrilos N-sustituidos de la fórmula D o (f) reaccionar los compuestos de la fórmula C con un etoximetilenomalononitrilo generado *in situ* al hacer reaccionar ortoformiato de trietilo y malononitrilo a condiciones de temperatura en el intervalo de 40°C a 100°C para obtener los nuevos fenil-5-amino-1H-pirazolo-4-carbonitrilos N-sustituidos de la fórmula D; a condiciones de temperatura que varían de 40°C hasta 100°C .



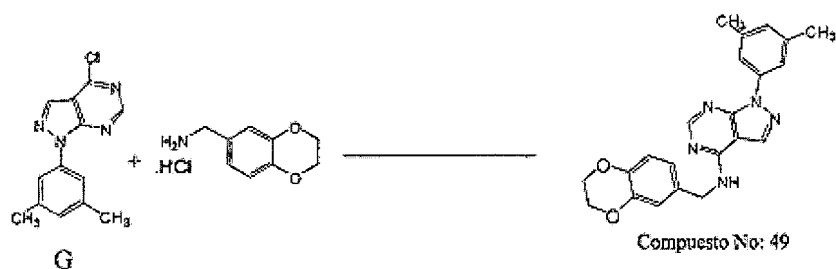
Hidrolizar el grupo nitrilo del compuesto de la fórmula D con un ácido mineral tal como ácido sulfúrico en medio acuoso y basificar con una base adecuada tal como amoníaco o bicarbonatos, carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos a temperaturas de 10°C a 40°C para obtener las nuevas fenil-5-amino-1H-pirazolo-4-carboxamidas N-sustituidas de la fórmula E;



Hacer reaccionar el compuesto de la fórmula E con formamida en condiciones puras o en solvente tal como sulfolano a una temperatura entre 150°C y 220°C para obtener la nueva fenil-5-amino-1H-pirazolo-4-carboxamida N-sustituida de la fórmula F, y luego, bien sea



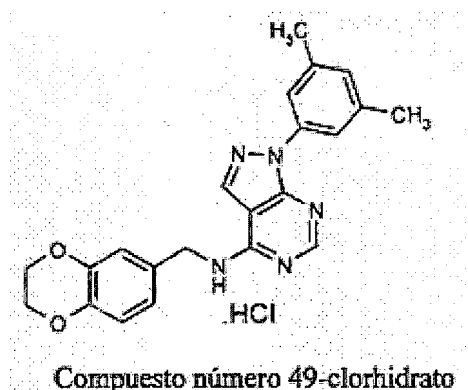
(g) Hacer reaccionar el compuesto de la fórmula F con oxiclورو de fósforo en un solvente aprótico tal como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo o una mezcla de estos solventes a condiciones de temperatura de reflujo para obtener las nuevas 4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidinas N-sustituidas de la fórmula G o (h) hacer reaccionar los compuestos de la fórmula F con cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo en solventes apróticos tal como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo o mezcla de estos solventes a 25°C a temperatura de reflujo de solvente para obtener las nuevas 4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina N-sustituidas de la fórmula G; y



Someter a reflujo el compuesto de la fórmula G con clorhidrato de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il-metilamina en un solvente prótico tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico o mezclas de estos solventes, a temperatura de reflujo para

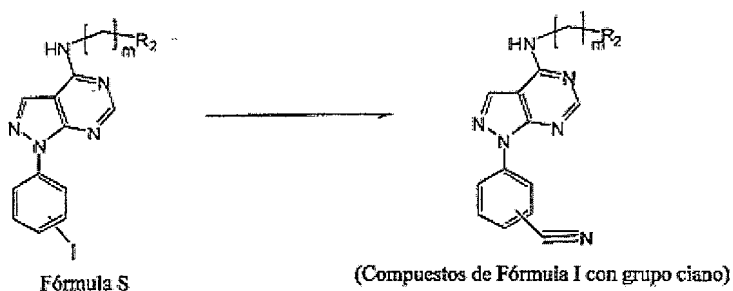
obtener la nueva N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-1-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (Compuesto número 49).

(3) un proceso para la preparación de N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-1-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (Compuesto número 49. HCl)



que comprende tratar el Compuesto No. 49 con ácido clorhídrico por métodos convencionales en un medio solvente adecuado tal como agua, metanol, etanol, alcohol isopropilo, acetato de etilo, acetonitrilo, cloruro de metileno, acetona o mezcla de estos solventes, y

(4) un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto comprende un sustituyente ciano en el anillo N-fenilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con cualquier proceso conocido aplicable a los compuestos químicos relacionados químicamente,



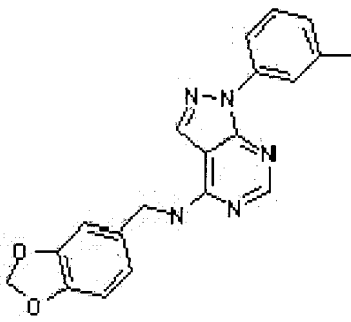
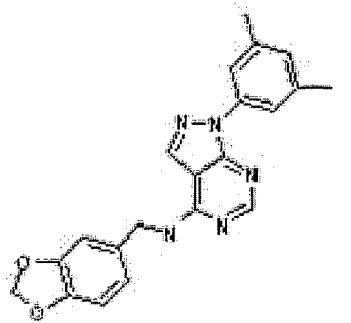
Esquema III

En donde el proceso comprende calentar el compuesto de la fórmula S con cianuro de cobre y yoduro de cobre en dimetil-formamida o dimetil-sulfóxido a temperaturas que varían desde 120°C a 145°C para obtener las nuevas N-(ciano-sustituido)-fenil-4-amino-sustituida-pirazolo[3,4-d]pirimidinas.

ANEXO EXPERIMENTAL

Resultados

La prueba de proliferación MTT se llevó a cabo en células A549/H1299 después del tratamiento el Compuesto 50 de la presente solicitud y el Compuesto 39 de D1. Los resultados de la prueba para estos compuestos, en la forma de datos IC₅₀, se exponen a continuación:

Compuesto	IC ₅₀
 Etil-(1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidina-4-il)amino; compuesto con benzo[1,3]dioxol Compuesto 39 de D1	394 nM
 Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-[1-(3,5-dimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidina-4-il]amino Compuesto 50 de la presente solicitud	253 nM