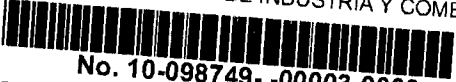




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098749- -00003-0000

Fecha: 2011-07-08 16:01:09
Tra. 11 PATENTEIYI
Act. 329 CTOINFORMACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 17

FORMULARIO UNICO DE CC.....

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: **NATCO PHARMA LIMITED**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de India.

Dirección: Natco House, Road No. 2,
Banjara Hills,
Hyderabad 500 033,
Andhra Pradesh,
India

Domicilio: Andhra Pradesh,
India

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____
Número **35.456.344 T. P. 23.555**

4

Número de expediente: 10.098.749

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones y pido respetuosamente
a Su Despacho que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones
presentadas.

6

Comprobante de pago No. 11-64432 Fecha: 01 de julio de 2011

7

Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.
☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima
reivindicación por
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean
personas jurídicas.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

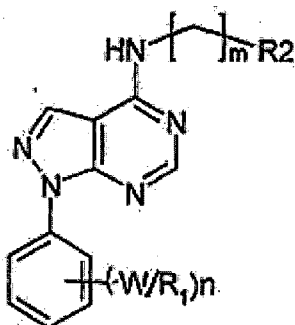
FIRMA: *LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ*

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

MGM

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 hidrógeno, 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, ariloxi, heteroariloxi, C₁-C₆tioalcoxi, C₃-C₆tiocicloalcoxi, tioariloxi, tiorheteroariloxi, nitro, amino, N-mono(C₁-C₆)alquilamino, N,N-di(C₁-C₆)alquilamino, formamido, amido, acetamido, hidroxilamino, C₁-C₆alcoxiamino, hidrazino, trifluorometilo, trifluorometoxi, C₂-C₆alqueno, C₂-C₆alquino, arilo, heterociclilo, arilo fusionado, heteroarilo fusionado y heterociclilo fusionado; 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 alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, C_1 - C_6 tioalquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, heterociclilo, arilo fusionado, heteroarilo fusionado y heterociclilo fusionado, tal como 1,3-benzodioxol y 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, carbamilo, 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 alcoxycarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, C_1 - C_6 tioalcoxi, C_3 - C_6 tiocicloalcoxi, tioariloxi, tiorheteroariloxi, 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 alcoxiamino, hidrazino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, arilo fusionado, heteroarilo fusionado, heterociclilo fusionado, $-O(CH_2)_3$ -morfolino y $-O(CH_2)_2OCH_3$ o un derivado del mismo comprendiendo un grupo 3,5-dimetilfenil o (trimetilsilil)etnilfenil en el átomo de nitrógeno sustituido del grupo pirazolo en la formula 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-4il-amina

b) [2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina

- c) [2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-[1-(3-etinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-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-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-yodofenil)-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-yodofenil)-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-pirazol[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. Derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidina de la fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1 caracterizados porque también se seleccionan de los derivados de m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

a) N-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil) - 1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

b) [2-(2-metoxi-etoxi)-etil] - (1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il) - amina

c) [4-metoxi-3-(3-morfolina-4-il-propoxi)-bencil] - (1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il) - amina

d) (3,4-dimetoxi-bencil) - (1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il) - amina

e) [3,4-bis-(2-metoxi-etoxi)-bencil] - (1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il) - amina

f) Ácido (1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4ilamino) - acético

g) 3,4-dietoxi-bencil) - (1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il) - amina

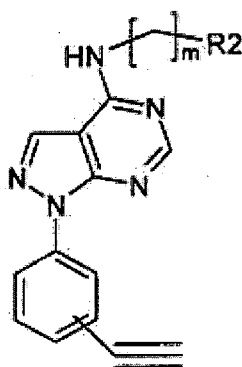
h) (1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il) - (3,4,5-trimetoxi-bencil) - amina

i) [4-(2-metoxi-etoxi)-bencil] - (1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il) - amina

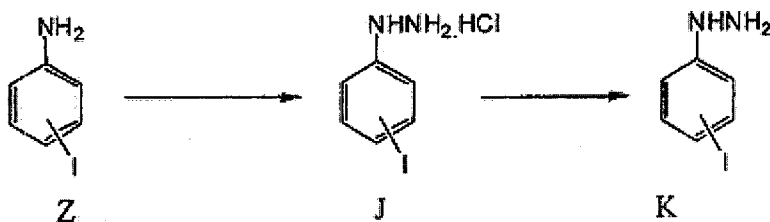
j) (4-metoxi-bencil) - (1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il) - amina

k) [4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bencil]-(1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4il)-amina

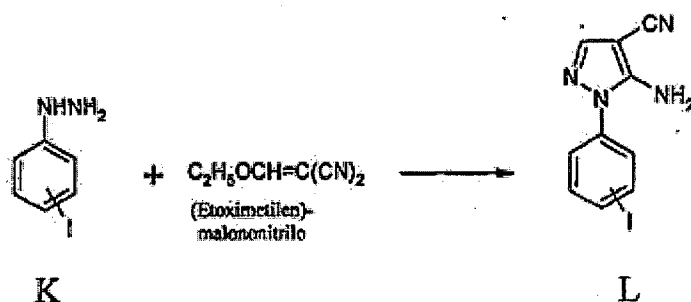
6. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula-I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de
(1) un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho compuesto tiene un sustituyente etinilo en el anillo N-fenilo o una sal farmacéuticamente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



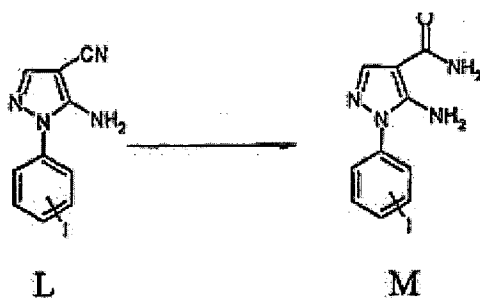
Fórmula I (con grupo acetileno)



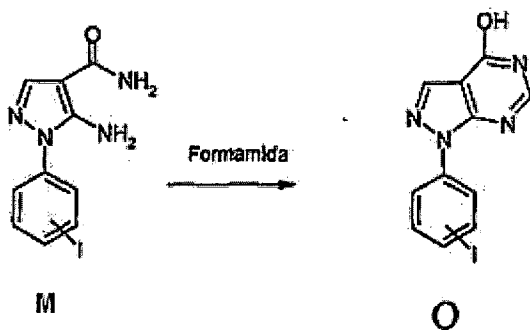
Donde el proceso comprende la diazotización de un compuesto de la fórmula Z con ácido mineral tal como ácido clorhídrico o sulfúrico y con solución de nitrito de sodio a temperaturas de -10°C a 5°C para obtener clorhidrato de fenil-hidrazina yodo-sustituido de la fórmula J neutralizando el compuesto 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.



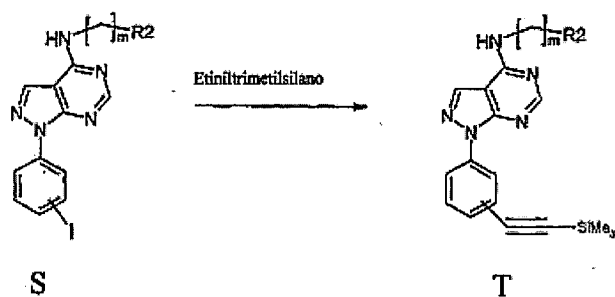
Hidrolizar el grupo nitrilo de los compuestos de la fórmula L con un ácido mineral tal como ácido sulfúrico en medio acuoso y basificar con una base adecuada tal como amoniaco o bicarbonatos, carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos a temperaturas de 10°C a 40°C para obtener las nuevas fenil-5-amino-1H-pirazolo-4-carboxamidas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



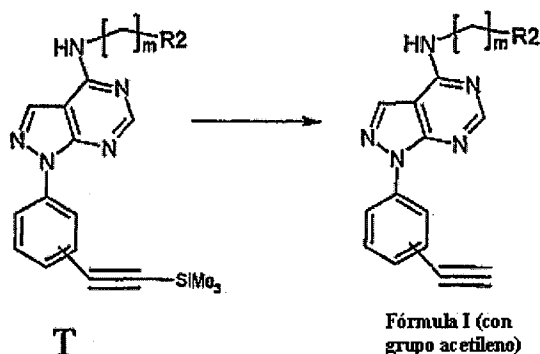
The reaction scheme shows the conversion of compound O to compound P. Compound O is 2-hydroxy-1-phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridine, which has a phenyl ring attached to the 1-position of an imidazo[4,5-b]pyridine system, and a hydroxyl group at the 2-position. The reaction is carried out with POCl_3 (phosphorus oxychloride), as indicated by the arrow. The product, compound P, is 2-chloro-1-phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridine, where the hydroxyl group has been replaced by a chlorine atom.

O H Fórmula-S

9

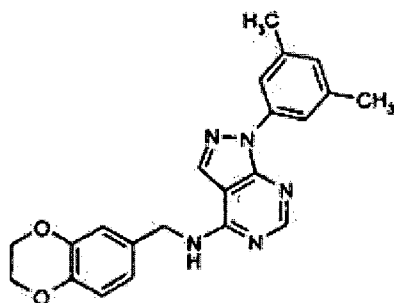


Someter a reflujo del compuesto de la fórmula S con trimetilsilil-acetileno sustituido en solventes próticos tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico o mezclas de estos solventes a condiciones de temperatura de reflujo para obtener las nuevas N-(trimetil-silil-protégido-etinil-sustituido) fenil-4-amino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



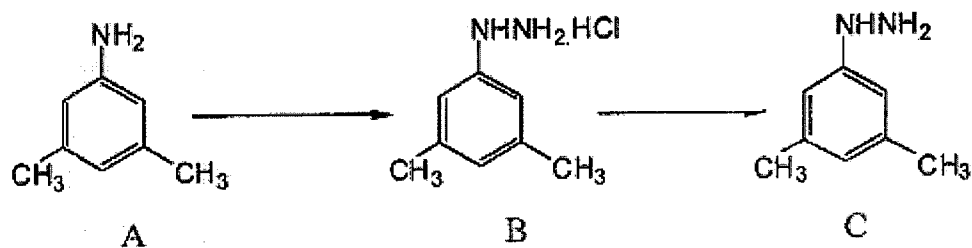
Desproteger los compuestos de la fórmula T con una base adecuada tal como amoniaco, mono-, di- o tri-alquilaminas, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de amonio y bicarbonatos de metales alcalinos para obtener los nuevos compuestos sustituidos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

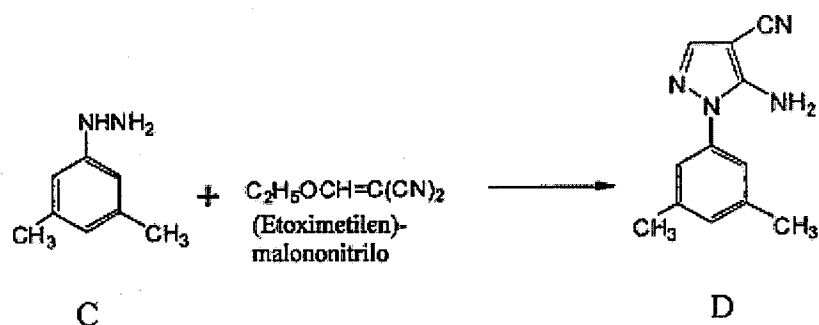


Compuesto NO: 49

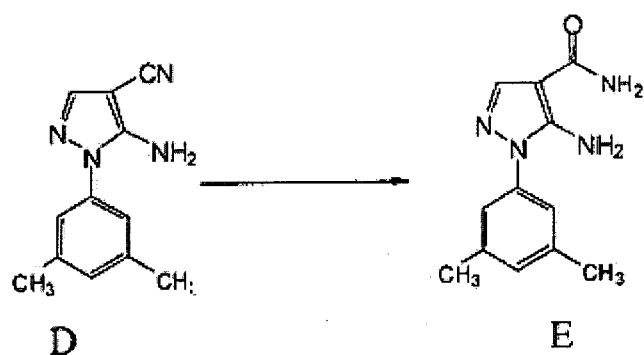
o una sal del mismo, que comprende



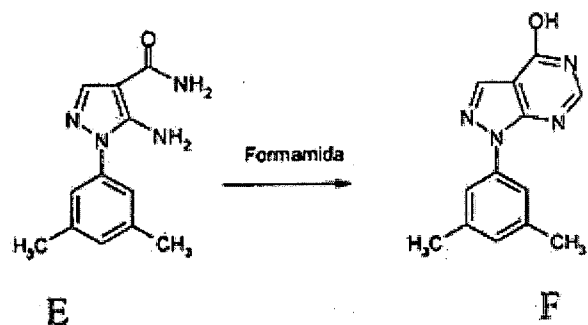
diazotizar un compuesto de la fórmula A con ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y con solución de nitrito de sodio a temperaturas de -10°C a 5°C para obtener clorhidrato de fenil-hidrazina sustituida de la fórmula B; neutralizar el compuesto de la fórmula B con una base adecuada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



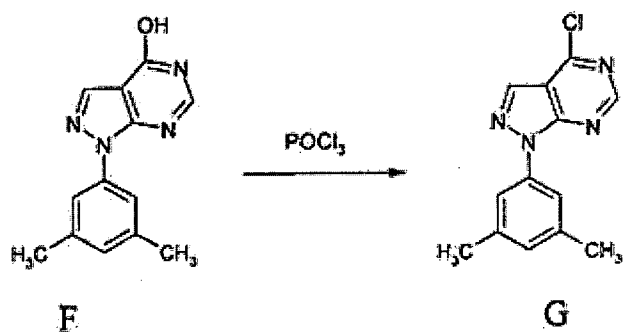
(e) reaccionar el compuesto de la fórmula C con etoximetilenomalononitrilo en solventes próticos tal como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, dimetil-formamida o mezclas de estos solventes a temperaturas de 60°C para obtener los nuevos fenil-5-amino-1H-pirazolo-4-carbonitrilos N-sustituídos de la 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-sustituídos 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;

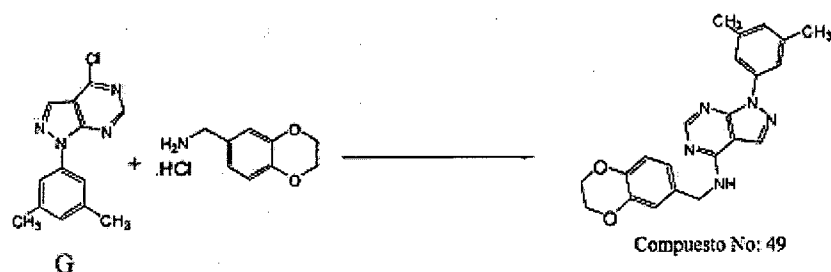


Hacer reaccionar el compuesto de la fórmula E con formamida en condiciones puras o en solvente tal como sulfolano a una temperatura entre 150°C y 220°C para obtener la nueva fenil-5-amino-1H-pirazolo-4-carboxamida N-sustituida de la fórmula F, y luego, bien sea



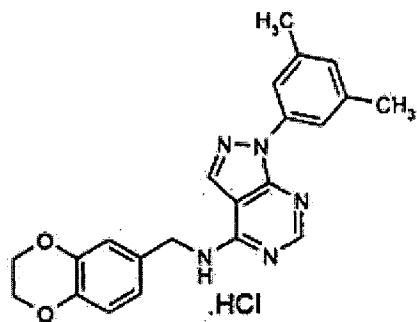
(g) Hacer reaccionar el compuesto de la fórmula F con oxicloruro de fósforo en un solvente aprótico tal como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo o una mezcla de estos solventes a condiciones de temperatura de reflujo para obtener las nuevas 4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidinas N-sustituidas 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).

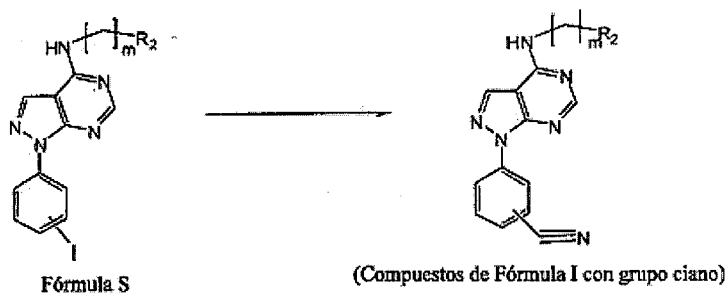
(3) un proceso para la preparación de N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-1-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (Compuesto número 49. HCl)



Compuesto número 49-clorhidrato

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.

7. Composición farmacéutica para el tratamiento de trastorno hiperproliferativo en un mamífero, caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

MGM\MGM\ID-196256\WPC17766

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0064432

Bogotá D.C., Julio 01 de 2011 - 16:17:52

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	182169960	01/07/2011	26.530.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098749-00003-0000

Fecha: 2011-07-08 16:01:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 17

COLO: 17766-841-001-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 1 de 2011 - 16:48:51