

222

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, Colombia, S.A.
Tels: (571) 6162051 - 6162061 - 6161839 - 6161869
Fax: (571) 6161889

2609/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03105541 00000002 Folios: 7
Fecha (AMD): 2004-02-24 14:23:31
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 444 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref.: Expediente No. 03.105.541
Solicitud de Patente a nombre de
NOVARTIS AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad Novartis AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 11399 notificado por fijación en lista el día 26 de diciembre de 2003, me permito manifestar lo siguiente:

1. Anexo al presente memorial documento en donde consta la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores a favor de mi mandante.

Sobre el particular es importante señalar que de conformidad con las normas legales vigentes, artículo 1 de la Resolución 210 de 2001, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, los documentos en inglés que se pretendan aportar como parte de los trámites de propiedad industrial ante la Superintendencia de Industria y Comercio no requieren traducción. Por lo tanto, el documento de cesión anexo a este memorial es válidamente presentado en idioma inglés, con la correspondiente Apostilla que viene traducida del idioma alemán al español.

2. Acompaño copia de la traducción al español de los anexos del examen preliminar internacional.

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho y de conformidad con lo indicado en los artículos 3º, inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, atentamente solicito se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228

Derivados de la 4-amino-5-fenil-7-ciclobutil-2-pirrolol[2,3-d] pirimidina

La presente invención se refiere a nuevos derivados de la 4-amino-5-fenil-7-ciclobutil-2-pirrolol[2,3-d] pirimidina, a procesos para la preparación de los mismos, a la aplicación de los mismos en un proceso para tratamiento del cuerpo humano o animal, al uso de los mismos – solos o en combinación con uno o más de otros compuestos con actividad farmacéutica- para el tratamiento de una enfermedad, especialmente una enfermedad proliferativa, tal como una enfermedad tumoral, a un método para el tratamiento de tal enfermedad en mamíferos, especialmente en humanos, y al uso de tales compuestos- solos o en combinación con uno o más de otros compuestos con actividad farmacéutica - en la preparación de composiciones farmacéuticas (medicamentos) para el tratamiento especialmente de una enfermedad proliferativa, tal como un tumor.

En WO 98/41525, publicada el 24 de septiembre de 1998 se divulgan pirimidinas 4-amino-7H-pirrolol[2,3-d] sustituidas, que tienen actividad terapéutica como inhibidores de la proteína tirosina quinasa.

Sorprendentemente se ha encontrado que los compuestos con la fórmula I, que se describen más abajo, son potentes inhibidores de la actividad tirosina quinasa del receptor del factor I de crecimiento similar a la insulina (IGF-IR) e inhiben la proliferación celular IGF-IR-dependiente. La presencia de sustituyentes, preferiblemente sustituyentes benciloxi, en la posición 3 del grupo fenilo de la la 4-

amino-5-fenil-7-ciclobutil-2-pirrol[2,3-d] pirimidina, aunada junto con la presencia de radicales R_2 como se definen aquí más abajo, es crucial para la eficacia y/o la especificidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la tirosina quinasa IGF-IR y su potencial y/o selectividad para inhibir la proliferación celular IGF-IR-dependiente.

Los compuestos de la fórmula I permiten por ejemplo, una inesperada y nueva propuesta terapéutica, especialmente para enfermedades en el tratamiento de las cuales y también para la prevención de las cuales, la inhibición de la tirosina-quinasa IGF-IR y/o de la proliferación celular IGF-IR- dependiente muestran efectos benéficos. Tales enfermedades incluyen enfermedades proliferativas, tales como tumores, como por ejemplo tumores de mama, renales, de próstata, colorectales, de tiroides, de ovario, de páncreas, neuronales, de pulmón, uterinos y gastrointestinales, así como también osteosarcomas y melanomas.

La invención se refiere a compuestos de fórmula I

Respecto del proceso l):

La reacción entre un compuesto de fórmula VII y un compuesto de fórmula $R_{14}-H$, tiene lugar preferiblemente, en un solvente inerte adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo, preferiblemente a la temperatura de reflujo del solvente empleado. En el compuesto de fórmula VII, el halógeno preferiblemente es bromo.

Respecto del proceso m):

La reacción entre un compuesto de fórmula I en el cual R_1 es hidrógeno y N-halosuccinimida, tiene lugar preferiblemente en un solvente inerte adecuado tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida y en una atmósfera inerte por ejemplo en un atmósfera de argón, preferiblemente a temperatura ambiente y en la oscuridad. La N-halosuccinimida preferiblemente es N-bromosuccinimida.

Respecto del proceso n):

La reacción entre un compuesto de fórmula I en el cual R_1 es halógeno y tetra(alquil bajo) estaño, tiene lugar preferiblemente en presencia de tetralquiltrifenilfosfonio paladio, en un solvente inerte adecuado tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida y en una atmósfera inerte por ejemplo en un atmósfera de argón, preferiblemente a temperatura elevada tal como cerca de 100°C.

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suíza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo(2,3-d)pyrimidine derivatives

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Hans-Georg CAPRARO
domiciled at
Habsburgerstr. 60, 4310 Rheinfelden
Switzerland



FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Pascal FURET
domiciled at
Rue du Riegelsbourg 24, 68800 Thann,
France

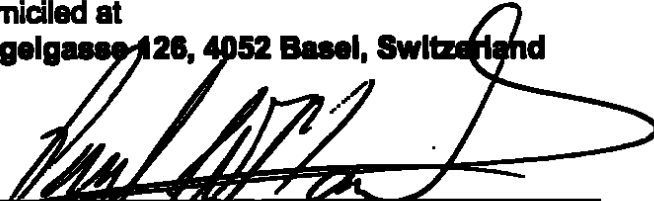


FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Carlos GARCIA-ECHEVERRIA
domiciled at
Engelgasse 126, 4052 Basel, Switzerland



FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Paul William MANLEY
domiciled at
Bruggweg 12, 4144 Arlesheim, Switzerland

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr Hans-Georg Capraro**, citizen of Ascona, Switzerland, residing in Rheinfelden, Switzerland; **Mr Pascal Furet**, French citizen, residing in Thann, France; **Mr Carlos Garcia-Echeverria**, Spanish citizen, residing in Basel, Switzerland; **Mr Paul William Manley**, British citizen, residing in Arlesheim, Switzerland.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

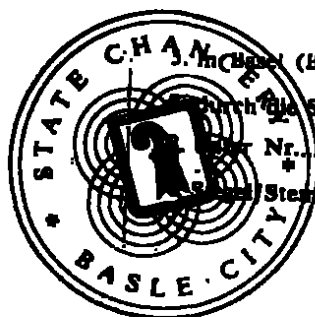
BASEL, this 5th (fifth) of February 2004 (twothousandandfour).



M. Staehelin, Notar

Leg.Prot.Nr.: 132 /2004

APOSTILLE (Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land: Schweiz (Suisse)	
Diese öffentliche Urkunde	
2. ist unterschrieben von	<i>M. Staehelin</i>
3. in seiner Eigenschaft als	<i>Notar</i>
4. ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (des)	<i>Gerichtes</i>
5. in Basel (Bâle)	
6. am	Bestätigt 5 Feb. 2004
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt	
8. Nr.	2439 2416
9. Siegel/Stempel	
10. Unterschrift:	<i>Fischer</i>
	Hardi Fischer



226

A P O S T I L L E

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: Suiza

El presente documento público

2. ha sido firmado por: Dr. iur. M. Staehelin

3. actuando en calidad de: notario público

4. y lleva el sello; del notario público

Certificado:

5. en: Basilea

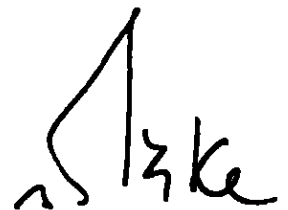
6. el: 5 de febrero de 2004

7. por: la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

8. bajo el No. 2'134/2'416

9. Sello: Cancillerio de Estado de Basilea-Ciudad

10. Firma: Heidi Fischer



**ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia**

RECEIVED
1974 FEB 20 10 45 AM
U.S. DEPT. OF STATE

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

206615

Adolf Uetzer
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 FEB 20 P 3:05
JEF. DE ASISTENCIAS
EXTERIA D.C.



2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE.
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	03-105541
	Solicitud internacional	PCT/EP02/05239
	Fecha límite fase nacional	14/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	284
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, 25 MAYO 2005.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe División de Nuevas Creaciones (E).