



No. 06-016492-00005-0000

Fecha: 2010-03-23 15:24:15 Dep: 2020 DIN NUL VASCH
Patente: PATENTILYII Lve: 378 FASL NACIONAL, I
Act: 44 RESPU STARLOUL Fotos: 10**Clarke, Moadet & C^a****COLOMBIA**

P-1917

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 06.016.492

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG Y IRM LLC**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 4 de noviembre de 2009, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG Y IRM LLC**, *domiciliada en Basilea Suiza y Hamilton HM XL Bermuda*, respectivamente, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 192 notificado por fijación en lista el 8 de enero de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 4197, nos permitimos informar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones, que ahora consta de 4 reivindicaciones y en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Dentro de la cláusula 1 se suprimió la definición de "hidrógeno" para el sustituyente R₂.

1.2 Dentro de la cláusula 1 se canceló la definición de "hidrógeno" para el sustituyente R₆.

1.3 Dentro de la cláusula 2 se eliminó la definición de "hidrógeno" para el sustituyente R₂.

Sobre este particular nos permitimos manifestar que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada en esta solicitud y se dan como respuesta a las objeciones de claridad y de novedad expuestas por el señor examinador en su concepto técnico No. 4197.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio comprende menos de 15 reivindicaciones y la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2. Claridad

El señor examinador establece en el folio 403 de su concepto técnico No. 4197 que: *"La reivindicación 1; no es concisa, porque los radicales tienen muchos significados; solicitando un número demasiado grande compuestos posibles reclamados bajo la característica esencial de la fórmula (I')."*

Sobre este particular, respetuosamente nos permitimos decir que la cláusula 1 es completamente clara y abarca un razonable número de compuestos de acuerdo con la fórmula (I'). Aún más, observando las posibilidades de los radicales R¹, a R⁶, dentro de la reivindicación 1, se puede corroborar que dichas opciones son significados concretos y además limitados, por ejemplo, R² es únicamente halógeno, R⁶ es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono. Así las cosas, nos permitimos decir que todos los sustituyentes en la reivindicación 1 se encuentran claramente definidos de manera expresa y nada ambigua. Por consiguiente, respetuosamente solicitamos sea retirada esta objeción de claridad.

3. Novedad

El señor examinador argumenta en su concepto técnico No. 4197 que las reivindicaciones 1 a 4 presentadas el 4 de noviembre de 2009, carecían de novedad a la luz de lo reportado en el documento WO01/60816 (D2), afirmando que *"Teniendo en cuanto la tabla comparativa anterior, algunas modalidades del compuesto de la fórmula (I') reivindicado, corresponden a los mencionados en el documento D2; por los compuestos de la fórmula (I') como sus composiciones farmacéuticas, no cumplen con el requisito de novedad."*

Resulta pertinente dirigir nuevamente la atención del señor examinador al artículo 16 de la Decisión 486 donde se establece que: "Una invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida...."(el resaltado es nuestro).

Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes que hacen parte de la nueva solicitud.

En efecto, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el *"conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial"* como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación citada por ese despacho como anterioridad.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: *"hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria"* (Ibidem, páginas 53 y 54) (El subrayado es nuestro).

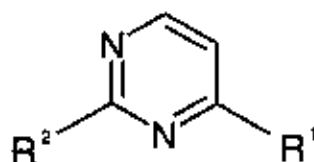
Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL** y **ABSOLUTA** en el documento que se cita como anterioridad; y

-Que la invención en cuestión puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede toda vez que las características mostradas en el capítulo reivindicatorio modificado, no son enseñadas por la anterioridad D2 (WO 01/60816).

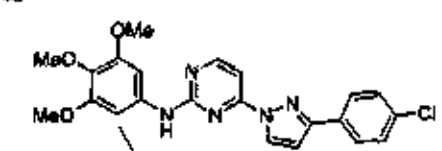
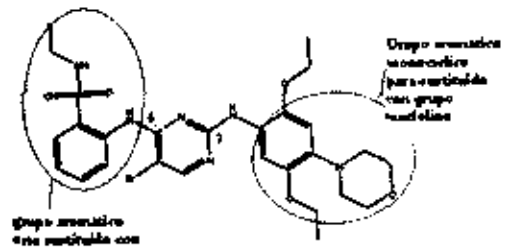
En efecto, el documento D2 revela compuestos de la fórmula general



Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

En la siguiente tabla nos permitimos presentar una comparación entre el patrón de sustitución de los compuestos de la invención en estudio en comparación con aquel de los compuestos reportados en D2:

D2	Compuesto según la presente invención
 grupo aromático orto y para sustituido con grupo metoxi	 grupo aromático orto sustituido con grupo sulfonil amino sustituido Grupo aromático orto y para sustituido con grupo morfolino

En este orden de ideas, el señor examinador puede constatar que existen diferencias entre lo reportado en D2 (WO 01/60816) y la presente invención, principalmente en las posiciones para los sustituyentes R₂ y R₄ que ya no son hidrógenos. D2 al igual que el documento D1, revela y sugiere compuestos con sustituyente aromático a su vez sustituido con grupos metoxi. Por el contrario, la invención en estudio reporta compuestos aromáticos *para*-sustituidos con un grupo morfolino y *orto* y *meta*- sustituidos con grupos etoxilo.

Además, en la posición 4, D2 revela grupos heteroaromáticos y heterocíclicos. En contraste, la solicitud en estudio muestra compuestos donde el grupo aromático es un grupo fenílico orto-sustituido con un grupo sulfonil-amino sustituido.

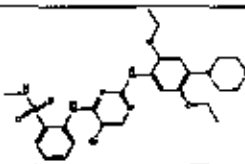
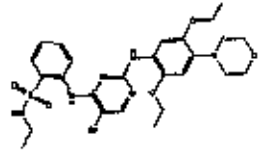
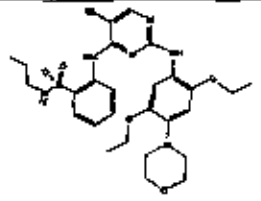
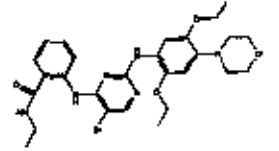
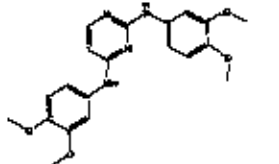
Así las cosas, es claro que tampoco la anterioridad D2 puede afectar la novedad de la presente solicitud a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, respetuosamente nos permitimos decir que la invención en estudio cumple a cabalidad con el requisito de novedad.

De otra parte, es deseo del solicitante dirigir nuevamente la atención del señor examinador hacia los datos experimentales que demuestran que los compuestos ahora reclamados además de ser novedosos también son inventivos en vista de lo conocido en la técnica anterior. En efecto, el solicitante llevó a cabo un experimento comparativo de inhibición de ALK con el compuesto del Ejemplo 56 proveniente del documento WO 2001060816 que sería la anterioridad más cercana a la materia ahora reclamada en la presente invención.

La descripción para las pruebas se puede encontrar entre las páginas 37 a 41 de la memoria descriptiva. A continuación se muestra la tabla:

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Número de Ejemplo	Estructura	INSRELis IC ₅₀ IC50 [$\mu\text{mol L}^{-1}$]*
302		<0.08
344		<0.08
348		0.0955
351		0.1341
Ejemplo 56 de WO2001060816		1.7

* Ensayo: Prueba de proliferación NPM-ALK BaF3.

De la tabla anterior se puede concluir que los compuestos de la solicitud en estudio presentan una actividad inesperada y mejorada como inhibidores de ALK. En efecto, los ejemplos 302, 344, 348 y 351 inhiben la ALK a concentraciones de 0.1341 hasta <0.08 micromol litro⁻¹ en comparación con el ejemplo 56 de la anterioridad WO2001060816 que inhibe ALK a una concentración de 1.7 micromolar litro⁻¹. **En consecuencia, los compuestos de la solicitud en estudio son más de 12 veces más activos que el ejemplo 56 de dicha anterioridad más cercana.** Lo cual demuestra que tienen un efecto técnico inesperado y mejorado en comparación con lo antes conocido en el estado del arte.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: "habiéndose dado oportunidad a los interesados para

4/10

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares" y "(...) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso", respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

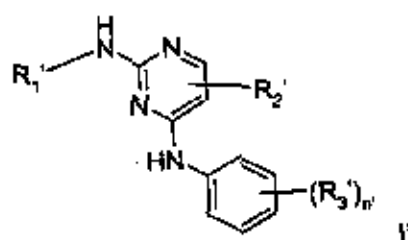
CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

MICA

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I'



en el cual:

n' se selecciona de 1 y 2;

R'₂ es halógeno;

R'₃ se selecciona de -S(O)₀₋₂NR'₅R'₆, -S(O)₀₋₂R'₆, -NR'₅S(O)₀₋₂R'₆ y -C(O)NR'₅R'₆ en donde R'₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R'₆ se selecciona de alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₁₂, y

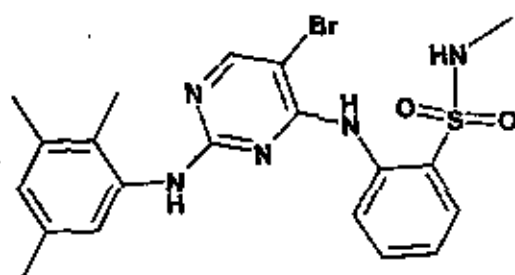
R'₁, se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazolio y pirimidinilo; en donde cualquier arilo o heteroarilo de R'₁, es substituido por 3 radicales independientemente seleccionados de etoxi, etilo, propilo, metilo, t-butilo, trifluorometilo, nitrilo, ciclobutiloxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, isobutiloxi, t-butiloxi, isopropiloxi, metil-amino-carbonilo, ciclopropil-metoxi, dimetilamino-propil-amino, metoxi-etoxi, -X'R'₄, -C(O)R'₄ y -OX'R'₄; en donde X' es un enlace, metileno o etileno;

R'₄ se selecciona de piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolino, azepanilo y 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ilo; en donde R'₄ es no substituido o substituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, isopropilo, acetilo, acetil-metil-amino, 3-

P-1917
Rvs modificadas
Marzo 22, 2010

303

dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino, etil-metil-amino-etoxi, dietil-amino-etoxi, amino-carbonilo, etilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-metilo, piperidinilo no sustituido o sustituido con metilo o etilo, morfolino, dimetilamino, dimetilamino-propil-amino, metil-amino y etil-amino;
con la condición que no se incluye el siguiente compuesto:

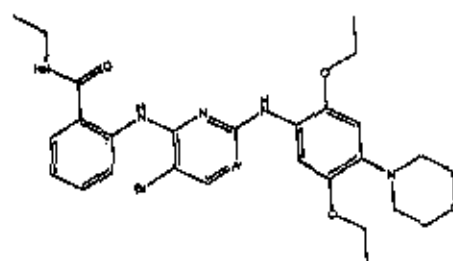
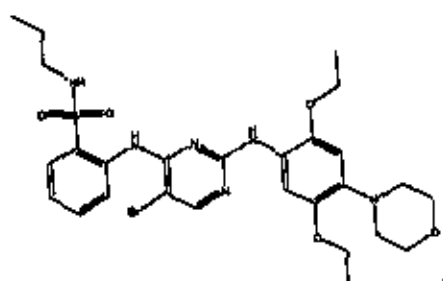
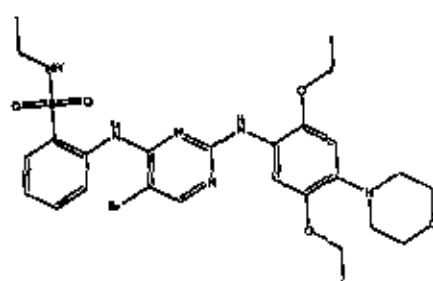
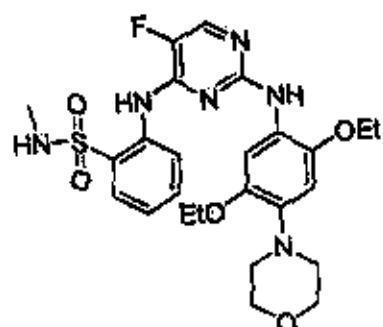
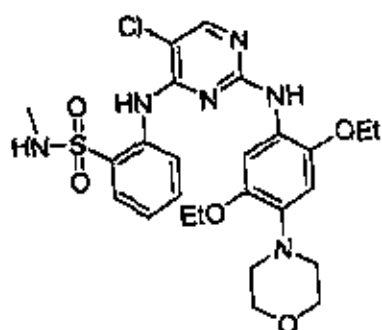
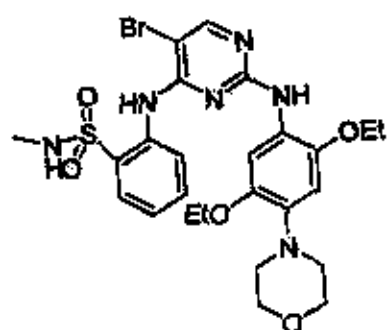


2. Un compuesto de la fórmula I' de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque R'_2 es halógeno; R'_3 se selecciona de dimetil-sulfamoilo, isobutil-sulfamoilo, metil-sulfamoilo, etil-sulfamoilo, propil-sulfonilo, etil-amino-carbonilo, 1-etil-propil-sulfamoilo, ciclopentil-sulfamoilo, isopropil-sulfamoilo, cyclohexyl-sulfonilo, ciclopropil-metil-sulfamoilo, ciclobutil-sulfamoilo, isopropil-sulfonilo.

3. Un compuesto de la fórmula I' seleccionado de:

P-1917
Rvs modificadas
Marzo 22, 2010

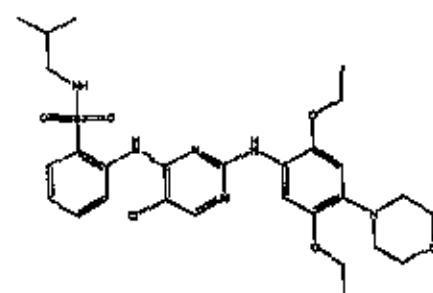
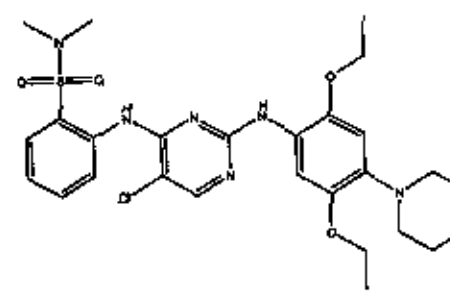
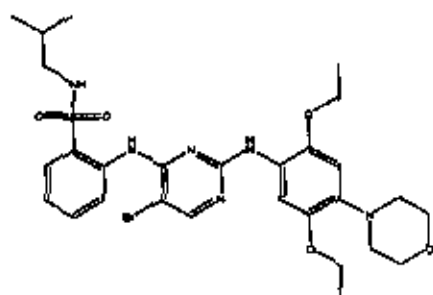
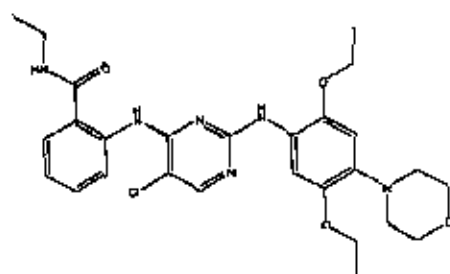
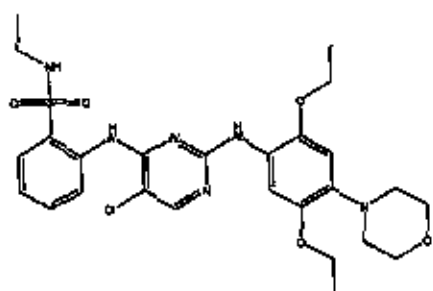
304



4/14

P-1917
Rvs modificadas
Marzo 22, 2010

305



4. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como ingrediente activo junto con uno o más diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 August 2001 (23.08.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/60816 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 403/12,
403/04, 413/04, 417/14, 401/14, 413/14, A61K 31/505 //
(C07D 403/12, 239:00, 231:00) (C07D 403/12, 239:00,
235:00)

01720 (US). TOLEDO-SHERMAN, Letiela, M.: 176
Summer Street, Somerville, MA 02143 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/04983

(74) Agents: ODRE, Steven, M. et al.: Amgen Inc., One Am-
gen Center Drive, Mail Stop 27-4-A, Thousand Oaks, CA
91320-1799 (US).

(22) International Filing Date: 16 February 2001 (16.02.2001)

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/183,256 17 February 2000 (17.02.2000) US
Not furnished 16 February 2001 (16.02.2001) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BI, CP,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: AMGEN INC. [US/US]; One Amgen Center
Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799 (US).

(72) Inventors: ARMISTEAD, David, M.; 10 Briant Drive,
Sudbury, MA 01776 (US). BEMIS, Jean, E.; 256 Ap-
pleton Street, Arlington, MA 02476 (US). DI PIETRO,
Lucian, V.; 37 Centennial Avenue, Gloucester, MA 01930
(US). GEUNS-MEYER, Stephanie, D.; 59 Fountain
Street, Medford, MA 02155 (US). HABGOOD, Gregory,
J.; 21 Carriage Court, Merrimac, MA 01860 (US). KIM,
Joseph, L.; 20 Green Way, Wayland, MA 01778 (US).
NUNES, Joseph, J.; 90 Poor Street, Andover, MA 01810
(US). PATEL, Vinod, E.; 3 Mossy Lane, Acton, MA

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/60816 A1

(54) Title: KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: The invention relates to inhibitors of kinases, compositions comprising the inhibitors, and methods of using the inhibitors and inhibitor compositions. The inhibitors and compositions comprising them are useful for treating disease or disease symptoms. The invention also provides for methods of making kinase inhibitor compounds, methods of inhibiting kinase activity, and methods for treating disease or disease symptoms.

Each R^1 and R^2 is independently R^3 ; R^8 ; NHR^3 ; NHR^5 ; NHR^6 ; NR^5R^5 ; NR^5R^6 ; SR^5 ; SR^6 ; OR^5 ; OR^6 ; $C(O)R^3$; heterocyclyl optionally substituted with 1-4 independent R^4 on each ring; or C1-C10 alkyl substituted with 1-4 independent R^4 ;

Each R^3 is independently aryl; phenyl optionally substituted with 1-4 independent R^4 ; or heteroaryl optionally substituted with 1-4 independent R^4 on each ring;

Each m is independently 0, 1, 2 or 3;

Each n is independently 1 or 2;

Each X is O or S;

Each R^4 is independently selected from H, C1-C10 alkyl; C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; aryl; R^8 ; halo; haloalkyl; CF_3 ; SR^5 ; OR^5 ; $OC(O)R^5$; NR^5R^5 ; NR^5R^6 ; $COOR^5$; NO_2 ; CN; $C(O)R^5$; $C(O)C(O)R^5$; $C(O)NR^5R^5$; $S(O)_nR^5$; $S(O)_nNR^5R^5$; $NR^5C(O)NR^5R^5$; $NR^5C(O)C(O)R^5$; $NR^5C(O)R^5$; $NR^5(COOR^5)$; $NR^5C(O)R^8$; $NR^5S(O)_nNR^5R^5$; $NR^5S(O)_nR^8$; $NR^5C(O)C(O)NR^5R^5$; $NR^5C(O)C(O)NR^5R^6$; C1-C10 alkyl substituted with 1-3 independent aryl, R^7 or R^8 ; or C2-C10 alkenyl substituted with 1-3 independent aryl, R^7 or R^8 ;

Each R^5 is independently H; C1-C10 alkyl; C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; aryl; R^9 ; haloalkyl; C1-C10 alkyl substituted with 1-3 independent aryl, R^7 or R^9 groups; C3-C10 cycloalkyl substituted with 1-3 independent aryl, R^7 or R^9 groups; or C2-C10 alkenyl substituted with 1-3 independent aryl, R^7 or R^9 ;

Each R^6 is independently $C(O)R^5$, $COOR^5$, $C(O)NR^5R^5$, or $S(O)_nR^5$;

Each R^7 is independently halo, CF_3 , SR^{10} , OR^{10} , $OC(O)R^{10}$, $NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, $NR^{11}R^{11}$, $COOR^{10}$, NO_2 , CN, $C(O)R^{10}$, $OC(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $N(R^{10})C(O)R^{10}$, $N(R^{10})(COOR^{10})$, $S(O)_nNR^{10}R^{10}$;

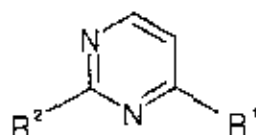
Each R^8 is independently a 5-8 membered monocyclic, 8-12 membered bicyclic, or 11-14 membered tricyclic ring system comprising 1-3 heteroatoms if monocyclic, 1-6 heteroatoms if bicyclic, or 1-9 heteroatoms if tricyclic, said heteroatoms independently selected from O, N, or S, which may be saturated or unsaturated, and

417

Claims

What is claimed is:

1. A compound of the formula:



wherein,

Each R¹ and R² is independently R³; R⁸; NHR³; NHR⁵; NHR⁶; NR⁵R⁵; NR⁵R⁶; SR⁵; SR⁶; OR⁵; OR⁶; C(O)R³; heterocyclyl optionally substituted with 1-4 independent R⁴ on each ring; or C1-C10 alkyl substituted with 1-4 independent R⁴;

Each R³ is independently aryl; phenyl optionally substituted with 1-4 independent R⁴; or heteroaryl optionally substituted with 1-4 independent R⁴ on each ring;

Each m is independently 0, 1, 2 or 3;

Each n is independently 1 or 2;

Each X is O or S;

Each R⁴ is independently selected from H, C1-C10 alkyl; C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; aryl; R⁸; halo; haloalkyl; CF₃; SR⁵; OR⁵; OC(O)R⁵; NR⁵R⁵; NR⁵R⁶; COOR⁵; NO₂; CN; C(O)R⁵; C(O)C(O)R⁵; C(O)NR⁵R⁵; S(O)_nR⁵; S(O)_nNR⁵R⁵; NR⁵C(O)NR⁵R⁵; NR⁵C(O)C(O)R⁵; NR⁵C(O)R⁵; NR⁵(COOR⁵); NR⁵C(O)R⁸; NR⁵S(O)_nNR⁵R⁵; NR⁵S(O)_nR⁵; NR⁵S(O)_nR⁸; NR⁵C(O)C(O)NR⁵R⁵; NR⁵C(O)C(O)NR⁵R⁶; C1-C10 alkyl substituted with 1-3 independent aryl, R⁷ or R⁸; or C2-C10 alkenyl substituted with 1-3 independent aryl, R⁷ or R⁸;

Each R⁵ is independently H; C1-C10 alkyl; C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; aryl; R⁹; haloalkyl; C1-C10 alkyl substituted with 1-3 independent aryl, R⁷ or R⁹ groups; C3-C10 cycloalkyl substituted

with 1-3 independent aryl, R^7 or R^9 groups; or C2-C10 alkenyl substituted with 1-3 independent aryl, R^7 or R^9 ;

Each R^6 is independently $C(O)R^5$, $COOR^5$, $C(O)NR^5R^5$, or $S(O)_nR^5$;

Each R^7 is independently halo, CF_3 , SR^{10} , OR^{10} , $OC(O)R^{10}$, $NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, $NR^{11}R^{11}$, $COOR^{10}$, NO_2 , CN , $C(O)R^{10}$, $OC(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $N(R^{10})C(O)R^{10}$, $N(R^{10})(COOR^{10})$, $S(O)_nNR^{10}R^{10}$;

Each R^8 is independently a 5-8 membered monocyclic, 8-12 membered bicyclic, or 11-14 membered tricyclic ring system comprising 1-3 heteroatoms if monocyclic, 1-6 heteroatoms if bicyclic, or 1-9 heteroatoms if tricyclic, said heteroatoms independently selected from O, N, or S, which may be saturated or unsaturated, and wherein 0, 1, 2, 3 or 4 atoms of each ring may be substituted by a substituent independently selected from C1-C10 alkyl; C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; aryl; R^9 ; halo; sulfur; oxygen; CF_3 ; SR^5 ; OR^5 ; $OC(O)R^5$; NR^5R^5 ; NR^5R^6 ; NR^6R^6 ; $COOR^5$; NO_2 ; CN ; $C(O)R^5$; $C(O)NR^5R^5$; $S(O)_nNR^5R^5$; $NR^5C(O)NR^5R^5$; $NR^5C(O)R^9$; $NR^5S(O)_nNR^5R^5$; $NR^5S(O)_nR^9$; C1-C10 alkyl substituted with 1-3 independent R^7 , R^9 or aryl; or C2-C10 alkenyl substituted with 1-3 independent R^7 , R^9 or aryl;

Each R^9 is independently a 5-8 membered monocyclic, 8-12 membered bicyclic, or 11-14 membered tricyclic ring system comprising 1-3 heteroatoms if monocyclic, 1-6 heteroatoms if bicyclic, or 1-9 heteroatoms if tricyclic, said heteroatoms independently selected from O, N, or S, which may be saturated or unsaturated, and wherein 0, 1, 2 or 3 atoms of each ring may be substituted by a substituent independently selected from C1-C10 alkyl; C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; halo; sulfur; oxygen; CF_3 ; SR^{10} ; OR^{10} ; $NR^{10}R^{10}$; $NR^{10}R^{11}$; $NR^{11}R^{11}$; $COOR^{10}$; NO_2 ; CN ; $S(O)_nR^{10}$; $S(O)_nNR^{10}R^{10}$; $C(O)R^{10}$; or $C(O)NR^{10}R^{10}$;

Each R^{10} is independently H; C1-C10 alkyl; C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; haloalkyl; C1-C10 alkyl optionally substituted with 1-3 independent C1-C10 alkyl, C2-C10 alkenyl, C2-C10 alkynyl, C3-C10 cycloalkyl, C4-C10 cycloalkenyl, halo, CF_3 , OR^{12} , SR^{12} , $NR^{12}R^{12}$, $COOR^{12}$, NO_2 , CN , $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $N(R^{12})(COOR^{12})$, $S(O)_nNR^{12}R^{12}$, or

OC(O)R¹²; or phenyl optionally substituted with 1-3 independent C1-C10 alkyl, C2-C10 alkenyl, C2-C10 alkynyl, C3-C10 cycloalkyl, C4-C10 cycloalkenyl, halo, CF₃, OR¹², SR¹², NR¹²R¹², COOR¹², NO₂, CN, C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹², NR¹²C(O)R¹², N(R¹²)(COOR¹²), S(O)_nNR¹²R¹², or OC(O)R¹²;

Each R¹¹ is independently C(O)R¹⁰, COOR¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰ or S(O)_nR¹⁰;

Each R¹² is independently H; C1-C10 alkyl; C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; C1-C10 alkyl substituted with 1-3 independent C2-C10 alkenyl, C2-C10 alkynyl, C3-C10 cycloalkyl, C4-C10 cycloalkenyl, halo, CF₃, OR¹³, SR¹³, NR¹³R¹³, COOR¹³, NO₂, CN, C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)R¹³, or OC(O)R¹³; or phenyl optionally substituted with 1-3 independent C1-C10 alkyl, C2-C10 alkenyl, C2-C10 alkynyl, C3-C10 cycloalkyl, C4-C10 cycloalkenyl, halo, CF₃, OR¹³, SR¹³, NR¹³R¹³, COOR¹³, NO₂, CN, C(O)R¹³, C(O)NR¹³R¹³, NR¹³C(O)R¹³, or OC(O)R¹³;

Each R¹³ is independently H; C1-C10 alkyl; C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; C1-C10 alkyl optionally substituted with halo, CF₃, OR¹⁴, SR¹⁴, NR¹⁴R¹⁴, COOR¹⁴, NO₂, CN; or phenyl optionally substituted with halo, CF₃, OR¹⁴, SR¹⁴, NR¹⁴R¹⁴, COOR¹⁴, NO₂, CN;

Each R¹⁴ is independently H; C1-C10 alkyl; C3-C10 cycloalkyl or phenyl;

Each R¹⁵ is independently H; CF₃; CN; COOR⁵; or C1-C10 alkyl substituted with 1-3 independent OR⁵, SR⁵, or NR⁵R⁵;

Each R¹⁶ is independently H, C1-C10 alkyl; C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; aryl; R⁶; halo; haloalkyl; CF₃; COOR⁵; C(O)R⁵; C(O)C(O)R⁵; C(O)NR⁵R⁵; S(O)_nR⁵; S(O)_nNR⁵R⁵; C1-C10 alkyl substituted with 1-3 independent aryl, R⁷ or R⁸; or C2-C10 alkenyl substituted with 1-3 independent aryl, R⁷ or R⁸;

Each R¹⁷ is independently H; C1-C10 alkyl; C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; aryl; R⁸; halo; haloalkyl; CF₃; SR⁵; OR¹⁶; OC(O)R⁵; NR⁵R⁵; NR⁵R⁶; COOR⁵; NO₂; CN; C(O)R⁵; C(O)C(O)R⁵; C(O)NR⁵R⁵; S(O)_nR⁵; S(O)_nNR⁵R⁵; NR⁵C(O)NR⁵R⁵; NR⁵C(O)C(O)R⁵; NR⁵C(O)R⁵; NR⁵(COOR⁵);

$\text{NR}^5\text{C(O)R}^8$; $\text{NR}^5\text{S(O)}_n\text{NR}^5\text{R}^5$; $\text{NR}^5\text{S(O)}_n\text{R}^8$; $\text{NR}^5\text{C(O)C(O)NR}^5\text{R}^5$; $\text{NR}^5\text{C(O)C(O)NR}^5\text{R}^9$; C1-C10 alkyl substituted with 1-3 independent aryl, R^7 or R^8 ; or C1-C10 alkenyl substituted with 1-3 independent aryl, R^7 or R^8 ;

Each R^{18} is independently aryl; R^8 ; C1-C10 alkyl substituted with 1-3 independent aryl, CF_3 , OC(O)R^{10} , NHR^{19} , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, COOR^{10} , NO_2 , CN , C(O)R^{10} , $\text{OC(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{N(R}^{10})\text{C(O)R}^{10}$, $\text{N(R}^{10})\text{(COOR}^{10})}$, $\text{S(O)}_n\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, or R^8 ; or C2-C10 alkenyl substituted with 1-3 independent aryl, CF_3 , OC(O)R^{10} , NHR^{19} , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, COOR^{10} , NO_2 , CN , C(O)R^{10} , $\text{OC(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{N(R}^{10})\text{C(O)R}^{10}$, $\text{N(R}^{10})\text{(COOR}^{10})}$, $\text{S(O)}_n\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, or R^8 ;

Each R^{19} is independently C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; aryl; R^9 ; haloalkyl;

Each R^{20} is independently NR^5R^{16} ; OR^5 ; SR^5 ; or halo;

Each haloalkyl is independently a C1-C10 alkyl substituted with one or more halogen atoms, selected from F, Cl, Br, or I, wherein the number of halogen atoms may not exceed that number that results in a perhaloalkyl group;

Each aryl is independently a 6-carbon monocyclic, 10-carbon bicyclic or 14-carbon tricyclic aromatic ring system optionally substituted with 1-3 independent C1-C10 alkyl; C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; R^9 ; halo; haloalkyl; CF_3 ; OR^{10} ; SR^{10} ; $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$; $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; COOR^{10} ; NO_2 ; CN ; C(O)R^{10} ; C(O)C(O)R^{10} ; $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$; $\text{N(R}^{10})\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$; $\text{N(R}^{10})\text{C(O)R}^{10}$; $\text{N(R}^{10})\text{S(O)}_n\text{R}^{10}$; $\text{N(R}^{10})\text{(COOR}^{10})}$; $\text{NR}^{10}\text{C(O)C(O)R}^{10}$; $\text{NR}^{10}\text{C(O)R}^9$; $\text{NR}^{10}\text{S(O)}_n\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$; $\text{NR}^{10}\text{S(O)}_n\text{R}^9$; $\text{NR}^{12}\text{C(O)C(O)NR}^{12}\text{R}^{12}$; $\text{S(O)}_n\text{R}^{10}$; $\text{S(O)}_n\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$; OC(O)R^{10} ; C1-C10 alkyl substituted with 1-3 independent R^9 , halo, CF_3 , OR^{10} , SR^{10} , OC(O)R^{10} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, COOR^{10} , NO_2 , CN , C(O)R^{10} , $\text{OC(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{N(R}^{10})\text{C(O)R}^{10}$, $\text{N(R}^{10})\text{(COOR}^{10})}$, $\text{S(O)}_n\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$; R^{10} ; or C2-C10 alkenyl substituted with 1-3 independent R^9 , halo, CF_3 , OR^{10} , SR^{10} , OC(O)R^{10} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, COOR^{10} , NO_2 , CN , C(O)R^{10} , $\text{OC(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{10}$, $\text{N(R}^{10})\text{C(O)R}^{10}$, $\text{N(R}^{10})\text{(COOR}^{10})}$, $\text{S(O)}_n\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$;

Each heterocyclyl is independently a 5-8 membered nonaromatic monocyclic, 8-12 membered nonaromatic bicyclic, or 11-14 membered nonaromatic

tricyclic, ring system comprising 1-4 heteroatoms if monocyclic, 1-8 heteroatoms if bicyclic, or 1-10 heteroatoms if tricyclic, said heteroatoms independently selected from O, N, or S;

Each heteroaryl is independently a 5-8 membered aromatic monocyclic, 8-12 membered aromatic bicyclic, or 11-14 membered aromatic tricyclic ring system comprising 1-4 heteroatoms if monocyclic, 1-8 heteroatoms if bicyclic, or 1-10 heteroatoms if tricyclic, said heteroatoms independently selected from O, N, or S.

2. The compound of claim 1, wherein:

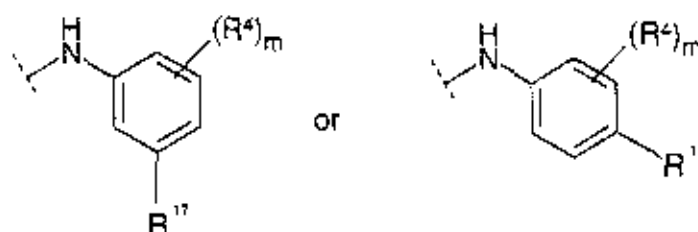
Each R^1 is independently NHR^3 ; and

Each R^2 is independently NHR^3 .

3. The compound of claim 1, wherein:

Each R^1 is independently NHR^3 ; and

Each R^2 is independently one of the formulae:



wherein m is 1 or 2, said 1 or 2 R^4 not being H, and wherein each R^{17} is independently C2-C10 alkenyl; C2-C10 alkynyl; C3-C10 cycloalkyl; C4-C10 cycloalkenyl; aryl; R^8 ; haloalkyl; CF_3 ; SR^5 ; OR^{18} ; $OC(O)R^5$; NR^5R^5 ; NR^5R^6 ; $COOR^5$; NO_2 ; CN ; $C(O)R^5$; $C(O)C(O)R^5$; $C(O)NR^5R^5$; $S(O)_nR^5$; $S(O)_nNR^5R^5$; $NR^5C(O)NR^5R^5$; $NR^5C(O)C(O)R^5$; $NR^5C(O)R^5$; $NR^5(COOR^5)$; $NR^5C(O)R^8$; $NR^5S(O)_nNR^5R^5$; $NR^5S(O)_nR^5$; $NR^5S(O)_nR^8$; $NR^5C(O)C(O)NR^5R^5$; $NR^5C(O)C(O)NR^5R^6$; C1-C10 alkyl substituted with 1-3 independent aryl, R^7 or R^8 ; or C1-C10 alkenyl substituted with 1-3 independent aryl, R^7 or R^8

(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 Classification: 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

(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, 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.

(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

(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, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(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 Pampelle, F-51089 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).

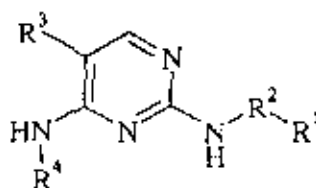
Published:

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-1R)



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds of formula [Chemical formula should be inserted here. Please see paper copy in which R₁, R₂, R₃ and R₄ 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 R^8 , or R^{7a} and R^{8a} , or R^9 and R^{10} , or R^{11} and R^{12} , or R^{11a} and R^{12a} , or R^{13} and R^{14} , or R^{15} and R^{16} , or R^{15a} and R^{16a} are attached. In the definition of R^1 , it should be noted that the unsaturated 5- to 6-membered ring may have alicyclic or aromatic properties.

Examples of " $C_1.C_6$ alkyl" and " $C_1.C_4$ alkyl" include methyl, ethyl, isopropyl and
 5 *t*-butyl. Examples of " $C_1.C_6$ alkoxycarbonyl" include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of " $C_1.C_6$ alkoxy" and " $C_1.C_3$ alkoxy" include methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of " $C_1.C_6$ alkylcarbonylamino" include formamido, acetamido and propionylamino. Examples of " $S(O)_m.C_1.C_6$ alkyl" wherein *m* is 0 to 2 include methylthio, ethylthio, methylsulphanyl, ethylsulphanyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of
 10 " $C_1.C_6$ alkylcarbonyl" include propionyl and acetyl. Examples of " $C_2.C_6$ alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of " $C_3.C_6$ cycloalkyl" 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,
 20 furyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl or thienyl.

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
 25 selected from nitrogen, oxygen and sulphur, and which may, unless otherwise specified, be 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.

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 ,

particularly C₁-C₄alkoxy (such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, n-butoxy, *tert*-butoxy, n-pentoxy or n-hexoxy) (each of the C₁-C₆alkyl and C₁-C₆alkoxy 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, -NR⁹R¹⁰, carboxyl, hydroxyl, C₂-C₆, particularly C₂-C₄alkenyl (such as ethenyl), C₃-C₆cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), C₁-C₆, particularly C₁-C₄alkoxycarbonyl (such as methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), C₁-C₆, particularly C₁-C₄alkylcarbonyl (such as methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl or n-hexylcarbonyl), C₁-C₆, particularly C₁-C₄alkylcarbonylamino (such as methylcarbonylamino or ethylcarbonylamino), phenylcarbonyl, -S(O)_nC₁-C₆, particularly C₁-C₄alkyl, -C(O)NR¹¹R¹² and -SO₂NR^{11a}R^{12a}.

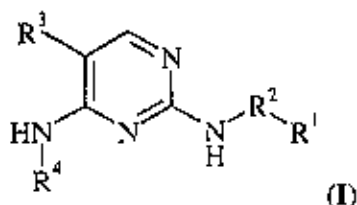
Particular values of variable groups are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

In one embodiment of the invention, R¹ represents a 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising one or two ring heteroatoms selected from nitrogen and oxygen, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogen, nitro, cyano, -NR⁵R⁶, carboxyl, hydroxyl, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl, C₁-C₆alkylcarbonyl, C₁-C₆alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, -S(O)_mC₁-C₆alkyl, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂NR^{7a}R^{8a}, and an unsaturated 6-membered ring which may comprise one ring nitrogen atom, the ring itself being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogen, nitro, cyano, -NR⁹R¹⁰, carboxyl, hydroxyl, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl, C₁-C₆alkylcarbonyl, C₁-C₆alkylcarbonylamino, phenylcarbonyl, -S(O)_nC₁-C₆alkyl, -C(O)NR¹¹R¹² and -SO₂NR^{11a}R^{12a}.

In a further embodiment of the invention, R¹ represents a 5- or 6-membered heteroaromatic ring comprising one or two ring heteroatoms selected from nitrogen and oxygen, the ring being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogen, phenyl and pyridyl, each of the phenyl and pyridyl substituent groups itself being optionally substituted by at least one substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy and halogen.

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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN

ASUNTO	Radicación	06-016492
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	1.153.42
	Folios	19

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒ Cap. II ☐
No. Sol. Internacional	PCT/EP2004/009099		
Fecha de Presentación Internal.	Agosto 13 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: 25 a 325 | como se radicó inicialmente |
| 1.2. | Reivindicaciones: | Folios: 326 a 345 | como se radicó inicialmente |
| | | Folios: 391 a 394 | modificadas |
| | | Folios: 411 a 414 | modificadas |
| 1.3. | Prioridad: | GB 0319227.5 del 15 de Agosto de 2003 | |
| | | GB 0322370.8 del 24 de Septiembre de 2003 | |
| 1.4 | Respuesta del solicitante: | A Primer Art. 45: | Folios: 384 a 394 |
| | | A Segundo Art. 45 | Folios: 405 a 414 |

2. Objeto de la invención

Título:

**"NOVEDOSOS DERIVADOS DE 2,4-PIRIMIDINADIAMINA Y
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LAS MISMAS".**
Modificado folio 384.

El problema planteado en la presente solicitud es la necesidad de proveer nuevos derivados de 2,4-pirimidinadiaminas, los cuales son útiles para tratar enfermedades asociadas con la actividad de quinasa tirosina del linfoma anaplástico (ALK), cánceres.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I') y su composición farmacéutica.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifica de acuerdo con la IPC: A61K 31/506 y A61K 35/00

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: Agosto 15 de 2003

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultó las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	WO 01/60816	KINASE INHIBITORS	Agosto 23 de 2001
D3	WO 03/048133	PYRIMIDINE DERIVATIVES AS MODULATORS OF INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR-1 RECEPTOR (IGF-I)	Junio 12 de 2003

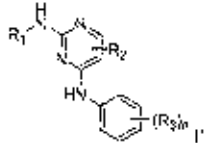
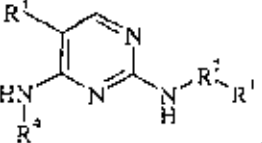
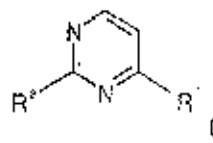
D2, se refiere a derivados de pirimidina y se relaciona con inhibidores de tirosina cinasa para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer.

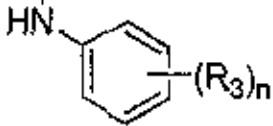
D3, se refiere a derivados de pirimidina y se relaciona con inhibidores de tirosina cinasa para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- ✓ Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I')

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 06-016492	D3 = WO 03/048133	D2 = WO 01/60816
Compuesto de fórmula (I'):  Donde: R1 = Fenilo, pirimidilo, pirazolilo y pirimidinilo; sustituidos opcionalmente por: etoxi, etilo, metilo, metilo, terbutilo, trifluorometilo	Compuesto de fórmula (I):  (I) Donde: R1 = Anillo heteroaromático (Pág. 65, líneas 25-26); siendo: fenil (Pág. 5, línea 26), pirazolil (Pág. 5, línea 19), pirimidilo (Pág. 6, línea 7) y pirimidilo (Pág. 6, línea 7); y pueden estar sustituidos por AL menos un sustituyente, como: etoxi (Pág. 7, línea 1), etilo (Pág. 6, línea 33), terbutilo (Pág. 6, línea 34), trifluorometilo (Pág. 7, línea 5)	Compuesto de fórmula:  Donde: R1 = NHR3 (Pág. 5, línea 1) R3 = Fenilo (Pág. 5, línea 4) Substituido por R4 = Alquilo C1-10, R8 = Anillo monocíclico de 5 a 8 miembros (Pág. 73, reivindicación 1) ó Heteroarilo sustituido por R4, siendo: R4 = R8 y R8 = Anillo monocíclico de 5 a 8 miembros (Pág. 73, reivindicación 1)

No existe	R2= Alquilo C1-4 (Pág. 65, línea 22)	No existe
R2'= Halógeno	R3= Halógeno (Pág. 65, línea 24)	Hidrógeno
	 R4= Anillo heteroaromático (Pág. 65, líneas 25-26); como: fenil (Pág. 5, línea 26); substituido por:	R2= NHR3 (Pág. 5, línea 1) R3= Heteroarilo (Pág. 5, línea 5) Substituido de 1-4 veces por R4
R3'= -S(O)O-2NR'5 R'6 -S(O)O-2 R'6 -C(O)N R'5 R'6 -N R'5S(O)O-2 R'6 Siendo: R'5= Hidrógeno, alquilo C1-6 R'6= Alquilo C1-6, cicloalquilo C3-12; y n'= 1	-S(O)2NR15a R16a -S(O)2 Alquilo C1-4 -C(O)N R15 R16 Siendo: R15 y R16= Hidrógeno, alquilo C1-4 R15a y R16a= Alquilo C1-4, cicloalquilo C3-6 (Pág. 66, líneas 25-29)	R4= -S(O)n NR5 R5 -S(O)n R5 -N R'5S(O)n R5 -C(O)N R5 R5 Siendo: R5= Hidrógeno, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10 (Pág. 72, último párrafo)

El estado de la técnica más cercano es D3, ya que divulga derivados de pirimidina y se relaciona con inhibidores de tirosina cinasa para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer (Pág. 3, línea 29).

La solicitud se diferencia de D3, en la ausencia de un grupo alquilo unido al grupo amino que se encuentra en la posición 2 de la pirimidina, mientras que en D3 existe un grupo alquilo C1-4 (Pág. 65, línea 22).

Efecto Técnico: No hay evidencia de una ventaja técnica, por la ausencia de un grupo alquilo 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 D3 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 10 nM a mayor de 10 μ M, (folios 319 a 325, en resultados biológicos) y los compuestos de la anterioridad (D3) presentan la misma efectividad como inhibidores de la tirosina cinasa, ya que los valores de IC50 μ M son menores a 20 μ M, (Pág. 65, último párrafo): por consiguiente se evidencia que los compuestos reclamados son igual de efectivos a los ya conocidos en el arte previo (D3).

Así el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de proveer nuevos derivados de 2,4-pirimidinadiaminas, los cuales son útiles para tratar enfermedades asociadas con la actividad de quinasa tirosina del linfoma anaplásica (ALK), cánceres.

No obstante, D2 divulga derivados de pirimidina y se relaciona con inhibidores de tirosina cinasa para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer; y en donde hay ausencia de un grupo alquilo unido al grupo amino que se encuentra en la posición 2 de la pirimidina (ver tabla comparativa).

Por tal razón, para un experto en la materia que conoce los compuestos de D3, era obvio la ausencia de un grupo alquilo unido al grupo amino que se encuentra en la posición 2 de la pirimidina, y D2 enseña la ausencia del grupo alquilo 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.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

En folios 405-414, el solicitante da respuesta al concepto técnico No. 4197, así:

- (1) Hace referencia a las objeciones del examinador, dadas para el capítulo reivindicatorio anterior, y realiza las modificaciones con respecto a restricción en el capítulo reivindicatorio

SIC: De acuerdo a lo anterior, esta oficina acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (folios 411 a 414).

Novedad: Al respecto dice el solicitante que:

- (2) (Folios 406-408), el examinador considera que el documento WO 01/60816 (D2) afecta la novedad de la presente invención, que en efecto D2 revela

compuestos de fórmula general , realiza una comparación entre un compuesto de la presente solicitud y el compuesto 33 de D2, y que existen diferencias entre ellos, principalmente en las sustituciones R'2 y R'6 que ya no son hidrógeno.

De igual manera D2 revela y sugiere compuestos con sustituyente aromático a su vez substituido por grupos metoxi; mientras que la invención si revela compuestos aromáticos para-sustituídos con un grupo morfolino y orto y meta con grupos etoxilo.

SIC: Los compuestos reivindicados son nuevos a la luz del documento WO 01/60816 (D2); y su diferencia es que en los compuestos de la solicitud el radical R'2 no es Hidrógeno sino Halógeno y en D2 corresponde a Hidrógeno (Pág. 72, ver fórmula reivindicación 1). Y en lo referido a R'6, para los compuestos de la solicitud R'6= Cicloalquilo C3-12 y alquilo C1-6, y en D2 corresponde a, R5= Cicloalquilo C3-12 y alquilo C1-6 (Pág. 72, último párrafo).

D2 si revela compuestos con substituyentes aromáticos, en R2= (Pág. 76, Reivindicación 3), R3= Fenilo (Pág. 5, línea 4), substituido por R4=R8, siendo R8 anillo monocíclico de 5 a 8 miembros (Pág. 72, reivindicación 1); con lo anterior se verifica que D2 si enseña compuestos con las características estructurales de los compuestos reivindicados; además como la invención, los compuestos de D2 sugieren que pueden estar para-sustituídos con un grupo morfolino (R8= anillo monocíclico de 5 a 8 miembros (Pág. 72, reivindicación 1)) y orto y meta con grupos etoxilo (R4= OR5, siendo R5= alquilo C1-10 (Pág. 417, reivindicación 1)). Por lo anterior, se concluye que los compuestos de la solicitud son nuevos, pero que de acuerdo a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, no tiene nivel inventivo; ya que se encontró otro documento como anterioridad más cercana el cual es WO 03/048133, por lo tanto para un experto en la materia que conoce los compuestos de D3, era obvio la ausencia de un grupo alquilo unido al grupo amino que se encuentra en la posición 2 de la pirimidina, y D2 enseña tal ausencia del grupo alquilo en la misma posición.

Nivel Inventivo: En folios 408 y 409: el solicitante realiza un análisis de nivel inventivo de los compuestos de la solicitud, con respecto al documento D2, y dice:

- (3) Los compuestos además de ser novedosos también son inventivos en vista de lo conocido en la técnica anterior. En efecto, el solicitante llevo a cabo un experimento de inhibición de ALK con el compuesto del ejemplo 56 del documento WO 01/60816 (D2) que sería la anterioridad más cercana a la materia ahora reclamada en la presente invención.

Concluyendo en dicho estudio, que los compuestos de la solicitud en estudio *presentan una actividad inesperada y mejorada como inhibidores de ALK*. En consecuencia los compuestos de la solicitud en estudio (302, 344, 348 y 351) son más de 12 veces más activos que el ejemplo 56 de dicha anterioridad más cercana.

SIC: Con base en el experimento comparativo, se comprueba que los compuestos de la solicitud en estudio (302, 344, 348 y 351) son 12 veces más activos que el ejemplo 56 de dicha anterioridad, hasta ahora la más cercana.

La materia reclamada es ahora afectada por Nivel Inventivo por el documento D2, no siendo este documento la anterioridad más cercana; se encontró otro documento como anterioridad más cercana, el cual es WO 03/048133 (D3), en donde los compuestos son derivados de pirimidina y se relaciona con inhibidores de tirosina cinasa para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer.

La única diferencia con D3 es que la solicitud tiene ausencia de un grupo alquilo unido al grupo amino que se encuentra en la posición 2 de la pirimidina, mientras que en D3 existe un grupo alquilo C1-4 (Pág. 65, línea 22); y D2 divulga derivados de pirimidina, en donde hay ausencia de un grupo alquilo unido al grupo amino que se encuentra en la posición 2 de la pirimidina (ver tabla comparativa).

Por tal razón, para un experto en la materia que conoce los compuestos de D3, era obvio la ausencia de un grupo alquilo unido al grupo amino que se encuentra en la posición 2 de la pirimidina, ya que D2 enseña la ausencia del grupo alquilo en la misma posición (ver tabla comparativa); ver punto 5.1 de este concepto.

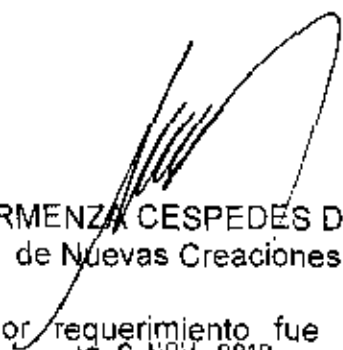
5. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO 01/60816	1 a 4	Nivel Inventivo
D3	WO 03/048133	1 a 4	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 CESPEDÉS DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
26 NOV. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 3687	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
---------------------------	---