

03-21895

678

1/37

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-021895- -00006-0000

Fecha: 2008-05-02 15:40:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 37

SEÑORA JEFE

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Solicitante: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Expediente: 03.021.895

Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 21 de Diciembre de 2007 y a mi solicitud de prórroga de 3 de Marzo de 2008.

Antes de proceder a responder cada una de las objeciones formuladas por el Examinador, respetuosamente me permito manifestar los siguientes hechos:

(i) Debidamente autorizado por mi Representado se han cancelado las reivindicaciones 12 a 26 objetadas por el Examinador por estar dirigidas a proteger métodos terapéuticos. De conformidad con ésta cancelación, se han re-enumerado las reivindicaciones restantes 27 a 28 y 30 a 34 como nuevas reivindicaciones 12 a 18 y se ha modificado su respectiva dependencia. La reivindicación 29 original se ha excluido por motivo de una limitación voluntaria en la definición de los sustituyentes de R¹ al grupo -CF₃ en los compuestos de la reivindicación 28 original (nueva reivindicación 13).

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

De esta manera, el Examinador podrá notar que el capítulo reivindicatorio que disponemos a su consideración para nuevo estudio queda compuesto por 18 reivindicaciones.

(ii) Es deseo del solicitante realizar las siguientes modificaciones en las reivindicaciones:

(a) Se ha modificado la reivindicación 27 (nueva reivindicación 12) para proteger compuestos específicos amparados por la fórmula A y resultantes de sustituciones específicas del grupo R^{10} en la Fórmula A, y señalados en la página 247 de la descripción, líneas 1-8, como compuestos A1, A3, A4, A5, A6, A7 y A10. En conexión con esta modificación, se han cancelado los compuestos A2, A8 y A9 de esta reivindicación, dado que existía una superposición de estos compuestos con aquellos revelados en los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional (para los compuestos A2 y A8, ver el documento US 3,133,081; y para el compuesto A9, ver E.W. Parnell J. Chem. Soc., pages 2363-2365 (1959)).

(b) Se ha modificado la reivindicación 28 (nueva reivindicación 13) para incluir la limitación establecida en la reivindicación original 29, de tal forma que el grupo R^1 queda restringido al grupo $-CF_3$. De esta manera, los compuestos protegidos en ésta nueva reivindicación resultan completamente novedosos sobre las enseñanzas de los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional (en donde R^1 es Cl, ver documento US 4,493,726; en donde R^1 es F, ver documento J.B. Medwid et al. J. Med. Chem., 33, paginas 1230-1241 (1990); y en donde R^1 es NO_2 , ver documento G.U. Baig et al. J. Chem. Soc. 1 paginas 999-1003 (1984)).

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

De conformidad con esta modificación, la reivindicación 29 es cancelada para evitar redundancias, como se expuso anteriormente en (i).

(c) Adicionalmente, se ha modificado la reivindicación 30 (nueva reivindicación 14) para establecer que el radical R^2 en el compuesto de fórmula C es diferente de metilo cuando R_x es Br, R_y es H, y $R^{2'}$ es H. Esta modificación hace novedosos los compuestos de esta reivindicación con respecto a los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional, propiamente el documento WO 00/39101 (ver compuesto 88 de la página 115).

(d) Finalmente, se ha modificado la reivindicación 30 (nueva reivindicación 14) para establecer que el radical R^2 en el compuesto de fórmula C es diferente de ter-butilo. Esta modificación hace novedosos los compuestos de esta reivindicación con respecto a los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional, propiamente el documento WO 01/60816 (ver compuesto 77 de la página 56).

Sobre estas modificaciones, atentamente me permito resaltar al señor Examinador que las mismas no amplían de ninguna manera el alcance de la invención, dado que solamente obedecen a restringir aún más algunas de las sustituciones de la presente invención.

3. El señor Examinador objeta la claridad de la presente solicitud, con base en los siguientes argumentos:

CLARIDAD DE LA SOLICITUD

- (i) El señor Examinador objeta la claridad de la descripción de la presente solicitud cuando establece que *“El capítulo descriptivo no hace evidente el efecto técnico de la presente invención”*.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar al señor Examinador que no puedo estar de acuerdo con tal apreciación, dado que la presente solicitud sí presenta datos experimentales comparativos que demuestran la efectividad de los compuestos de la presente invención y sus composiciones como inhibidores de proteínas quinasas, particularmente del tipo GSK-3, para el tratamiento de enfermedades como la diabetes y el Alzheimer con respecto a los compuestos y convencionales del mismo tipo. Por ejemplo, la descripción proporciona claros ejemplos de la manera como se evaluaron y ensayaron diversos compuestos de la invención. Adicionalmente, la descripción de la presente solicitud proporciona datos de inhibición para varios de los compuestos reivindicados. Por ejemplo, el Examinador puede notar que para la inhibición de GSK-3, las páginas 340-342 exhiben resultados experimentales; para la inhibición de Aurora-2, ver por ejemplo, las páginas 342-344; para la inhibición de CDK-2, ver por ejemplo, la página 344. Para la inhibición de ERK, ver por ejemplo, la página 345; para la inhibición de AKT, ver por ejemplo, las páginas 345-346; y para la inhibición de SRC; ver por ejemplo las páginas 346-348). Finalmente, el acápite de Antecedentes de la Invención de las páginas 1 a 7 describe el problema planteado por el solicitante con respecto a la inhibición de la quinasa enlazada con varias enfermedades.

Así las cosas, no se entiende en este sentido la objeción del Examinador, cuando el solicitante si ha demostrado en la descripción que existía un evidente problema antes de la presentación de la presente solicitud en relación con las composiciones disponibles convencionalmente para la inhibición eficaz de protein quinasas; y la solución proporcionada a tales inconvenientes mediante la presentación de datos experimentales comparados con compuestos y composiciones convencionales.

En consecuencia, atentamente solicito al señor Examinador se sirva aceptar la información presentada en la descripción de la presente solicitud para sustentar el efecto técnico que exhiben los compuestos y composiciones reivindicadas, frente a a aquellos compuestos y composiciones disponibles comercialmente.

(ii) Señala el Examinador que *"Las reivindicaciones 30-32 (Formula C) son casos particulares de la Formula II por lo que deberían depender de la primera reivindicación"*.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar al señor Examinador que las reivindicaciones 30 y 32 objetadas (nuevas reivindicaciones 14 y 16) son casos particulares de la fórmula II, pero éstas no caen dentro del alcance de la reivindicación 1 presentada originalmente, dado que en la reivindicación 30 el anillo C está reemplazado por un átomo de cloro, el cuál no está definido en la reivindicación 1 para el anillo C. Por consiguiente, en aras de superar ésta objeción, el solicitante ha modificado levemente la reivindicación 1 para incluir al átomo de cloro dentro de la definición del anillo C, y de ésta manera abarcar la estructura de fórmula C de las reivindicaciones 30 y 32 (nuevas reivindicaciones 14 y 16).

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

Así las cosas, en conexión con la anterior modificación, también se ha modificado el preámbulo de la reivindicación 30 (nueva reivindicación 14), como así lo sugiere el señor Examinador, para hacerla dependiente de la reivindicación 1.

UNIDAD DE INVENCION

El señor Examinador objeta la unidad de invención de las reivindicaciones 27 a 33 con base en los siguientes argumentos *“Los grupos representados por las fórmulas A, B y D no presentan una estructura común con la fórmula general II (de la primera reivindicación), por lo que no forman un único concepto inventivo....Basado en la argumentación anterior no puede reconocerse unidad de invención entre la primera reivindicación y las reivindicaciones 27, 28, 33 y sus dependientes”*.

Sobre este particular, respetuosamente me permito manifestar al señor Examinador que los compuestos representados por las fórmulas A, B y D si mantienen una relación técnica con la estructura de los compuestos de fórmula II, dado que dichos compuestos obedecen a intermediarios útiles y necesarios para la obtención de los novedosos compuestos protegidos en la reivindicación 1. Sin estos compuestos intermediarios no sería posible la existencia de los compuestos de la presente invención, y como tal, estos compuestos resultan absolutamente novedosos, dado que sus estructuras son específicas para la preparación de los compuestos de fórmula II.

Por consiguiente, para aclarar esta relación técnica y mantener el concepto de unidad de invención, se ha modificado levemente el preámbulo de las

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

reivindicaciones 27 a 33 (nuevas reivindicaciones 12 a 17), para establecer que los compuestos allí protegidos corresponden a compuestos intermediarios necesarios para la obtención de los compuestos de las reivindicaciones precedentes 1 a 9. De esta manera, queda demostrado que existe una relación técnica entre las estructuras A, B y D con la estructura de fórmula II, y la objeción por falta de unidad de invención es completamente superada.

De otra parte, el Examinador objeta el nivel inventivo de la presente invención con base en la existencia de dos documentos, esto es, WO 0021955 (D1), y la patente WO 0039101 (D2). Sin embargo, un análisis objetivo y cuidadoso de las enseñanzas de estos documentos y las enseñanzas del objeto de la presente invención, demuestra claramente que ninguno de dichos documentos es relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención, como me permito demostrarlo a continuación.

Antecedentes de la Invención

El enfoque problema-solución de la presente invención se justifica en el hecho de que en el estado de la técnica existe la urgente necesidad por novedosos compuestos de pirazol altamente efectivos en la inhibición de proteínquinasas para el tratamiento de enfermedades relacionadas como la diabetes y el Alzheimer, lo cuál había motivado al solicitante a concebir una solución para dicha necesidad. Entonces, aunque en el estado de la técnica existen infinidad de compuestos para el tratamiento de la diabetes y el Alzheimer con estructura del tipo pirazol, también es ampliamente conocido que muchos de dichos compuestos disponibles convencionalmente no son lo

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

suficientemente efectivos para los propósitos de inhibición de protein quinasas, particularmente de aquellas del tipo GSK-3. De hecho, es bien sabido en el estado de la técnica que enfermedades tales como la diabetes y el Alzheimer son muy complejas y su tratamiento no es sencillo.

La presente Invención

En vista de los múltiples problemas técnicos existentes para la producción de medicamentos altamente deseables para el tratamiento efectivo de enfermedades como la diabetes y el Alzheimer, la presente invención suministra una novedosa alternativa que satisface las necesidades de los pacientes. En efecto, la presente invención proporciona una novedosa serie de medicamentos con alta efectividad en la inhibición de proteinquinasas en comparación con los compuestos disponibles convencionalmente para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes y el Alzheimer.

NIVEL INVENTIVO

Se debe reiterar que el análisis del nivel inventivo de la presente invención se debe fundamentar en el hecho de si la misma habría podido ser obvia o evidente para la persona versada en la materia con base en las enseñanzas de los documentos citados por el Examinador. Partiendo de esta premisa, es claro que un análisis objetivo demuestra de manera contundente que ninguno de los documentos citados por el Examinador, ya sea solos o en combinación, podrían conducir a una persona versada en la materia de manera evidente al objeto de la presente invención, como me permito demostrarlo a continuación.

(i) De una parte, el Examinador cita el documento WO 0021955 (denominado en adelante como **D1**) como relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención, dado que, en su opinión, dicho documento anticipa los compuestos reivindicados. Este documento D1 está dirigido a proteger compuestos derivados de quinazolina como inhibidores del VEGF, lo cual los hace útiles para el tratamiento de diversas enfermedades que incluyen el cáncer y la artritis.

Sin embargo, las enseñanzas de éste documento no son suficientes para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención, dado que no revela o sugiere de alguna manera los compuestos específicos reivindicados en la presente invención. En efecto, como el mismo Examinador lo reconoce, éste documento D1 es el más cercano a la presente invención, pero existe una diferencia significativa en las múltiples sustituciones posibles para el anillo C presente en los compuestos de fórmula II de la presente invención.

Sobre este particular, resulta pertinente señalar al Examinador que en materia de compuestos químicos se deben considerar dos aspectos esenciales que

(i) Cualquier sustitución que se haga en cualquier posición de una estructura núcleo es de gran importancia en materia de investigación y desarrollo de compuestos, dado que las sustituciones no son producto del azar o del capricho. El determinar un sustituyente y su posición dentro de la estructura central requiere de todo un análisis investigativo y trabajo cuidadoso, en aras de determinar su importancia dentro de la molécula resultante;

(ii) Las posibles sustituciones sobre una estructura central son las responsables de las propiedades de la molécula resultante. Es así, como un cambio de sustituyente o su posición en la estructura central puede alterar la densidad, el punto de fusión, entre otras propiedades, y lo más importante, la actividad biológica del compuesto resultante.

En el caso de la presente invención, es claro que los diversos sustituyentes posibles para C son los responsables de un incremento en la actividad inhibitoria de la proteinquinasas de los compuestos resultantes. Para corroborar este hecho, el solicitante se permite aportar al señor Examinador datos experimentales (Ver anexo) que demuestran que la sustitución del anillo quinazolina de los compuestos de D1 por el anillo C de la presente invención sí proporciona una mejora totalmente inesperada en la actividad de la quinasa GSK-3b.

DATOS EXPERIMENTALES COMPARATIVOS QUE SUSTENTAN EL ASPECTO INVENTIVO DE LA PRESENTE INVENCION SOBRE LOS COMPUESTOS CONVENCIONALES

Compuesto No.	Estructura	Actividad Enzimática GSK-3b
Comparación directa con un compuesto en el que el anillo C es reemplazado por H (como es el caso de D1)		1.5 µM
Similar a los		>3.7 µM

compuestos de D1 (Ver Ejemplo 20, página 72)		
II-33		<0.1 µM
II-36		<0.1 µM
II-38		<0.1 µM
II-41		<0.1 µM
II-42		<0.1 µM

De esta manera, si el Examinador analiza los datos experimentales aquí propuestos podrá notar que aquellos compuestos que no están sustituidos en la posición 2- de la quinazolina, como es el caso del documento D1, inhiben la quinasa GSK-3b a 1.5 µM y >3.7 µM. Por el contrario, muchos de los compuestos de la presente invención inhiben la quinasa GSK-3 a < 0.1 µM, como así lo establece la descripción en su página 341, línea 16 a la página 342, línea 6. Sobre este particular, el Examinador puede notar que apenas se están mencionando los resultados de algunos ejemplos ilustrativos y representativos de todos los compuestos reivindicados en la presente invención.

De esta manera, los resultados experimentales propuestos con el presente escrito demuestran que un cambio en la naturaleza o la posición de los sustituyentes para el grupo C si tienen un efecto en la actividad biológica del compuesto resultante. Esta actividad es superior con respecto a los compuestos del documento D1.

Por consiguiente, es completamente claro que la persona versada no tendría motivación alguna para partir de las enseñanzas de D1 para llegar de manera

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

evidente al objeto de la presente invención. Ante esta situación técnica no se puede hablar de obviedad de la presente invención.

(ii) De otra parte, el Examinador cita el documento WO 0039101 (de aquí en adelante denominado documento **D2**) como relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención. Dicho documento revela compuestos de pirimidina, útiles como agentes para el tratamiento del cáncer.

Como bien lo señala el Examinador, el documento D1 es el más cercano del estado de la técnica, y por ende, este documento D2 tampoco es en lo absoluto relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención. El hecho que dicho documento D2 revele sustituyentes comunes a algunos sustituyentes de los compuestos de la presente invención no constituye un argumento relevante para considerar que los compuestos reivindicados son obvios. De hecho, tales sustituyentes pueden ser relevados en cualquier otra solicitud, pero esto no es suficiente para desvirtuar todos los compuestos novedosos que empleen dichos sustituyentes conocidos. Y aún más importante es que éste documento D2 tampoco revela las múltiples sustituciones posibles sobre el anillo C de los compuestos de fórmula II. Sin estas enseñanzas, no se entiende cómo la persona versada en la materia podría llegar de manera evidente a los compuestos específicos de la presente invención que exhiben propiedades significativamente mejoradas en la inhibición de proteinquinasas con respecto a los compuestos conocidos en el estado de la técnica.

Es claro entonces que el documento D2 tampoco revela los sustituyentes específicos requeridos para proporcionar una actividad biológica mejorada

en la inhibición de proteínquinasas con respecto a los compuestos convencionales.

(iii) Entonces, una verdadera comparación demuestra claramente que los procesos revelados en los documentos **D1** y **D2** carecen de elementos técnicos esenciales, como lo son los sustituyentes específicos para el grupo C de los compuestos de fórmula II, dispuestos de manera específica para lograr el resultado esperado en la presente invención, pero inesperado para la persona versada. Particularmente, los documentos citados no revelan un grupo o anillo C con múltiples sustituciones, y son estos elementos los que dispuestos de manera específica le proporcionan el nivel inventivo al producto revelado en la presente invención, porque en virtud de estos elementos es posible incrementar la actividad inhibitoria de los compuestos de la presente invención.

Así las cosas, no existen elementos técnicos que motivaran a la persona versada en la materia a realizar modificaciones sobre los procesos revelados en dichos documentos D1 y D2 para lograr el proceso específico de la presente invención con sus ventajas mejoradas.

Se ha demostrado de manera contundente que la persona versada en la materia tendría que acudir a un trabajo experimental continuo y arduo, más que a la simple combinación mental de documentos como la señalada por el señor Examinador. En efecto, el señor Examinador puede notar que la presente invención no se trata de disponer de simples sustituciones de manera aleatoria, sino que va mucho más allá en la búsqueda de novedosos compuestos con efectividad inhibitoria mejorada de las proteínquinasas. El aspecto inventivo de la presente invención surgió del esfuerzo intelectual

realizado por el inventor, dirigido a superar los inconvenientes de los medicamentos convencionales para la inhibición de proteínquinasas. En este sentido, todos los esfuerzos del solicitante se enfocaron en encontrar la solución a dichos inconvenientes que no había sido sugerida hasta el momento por ningún documento de la técnica.

En vista de lo anterior, es claro que el análisis de la altura inventiva realizado por el señor Examinador **no se enfoca en el problema técnico resuelto, ni en los aspectos técnicos sobre los cuales recae el nivel inventivo de la invención.** Ninguno de los argumentos del señor Examinador demuestra en verdad como la invención habría podido llegar a ser obvia o evidente para una persona con conocimientos medios en la técnica que tuviera a su disposición los documentos citados y sus conocimientos generales.

De hecho, este aspecto es considerado por el citado Manual Andino de Patentes, el cual en su acápite *"Método para la evaluación del nivel inventivo"*, establece lo siguiente: *"Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto, el Examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*¹" (resaltado fuera de texto).

¹Comunidad Andina. Secretaría General. "Manual para el examen de solicitudes de Patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina", Quito, Ecuador, 2004, pagina 78.

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

De acuerdo con los anteriores argumentos presentados, es claro que el Examinador no hace su análisis partiendo del problema mismo que existía en el estado de la técnica en el momento en que **el solicitante dirige todos sus esfuerzos para encontrar una solución, sino que enfoca su análisis en el momento en que el problema ya ha sido resuelto.** En efecto, para el Examinador puede resultar obvia la presente invención, si limita su análisis al hecho de que ya existen en el estado de la técnica compuestos para inhibir proteínquinasas. Sin embargo, el Examinador tampoco puede desconocer que la disposición de tales sustituyentes para lograr un resultado que no había sido posible hasta el momento resulta completamente novedosa e inventiva. De hecho, nunca se había sugerido. Sin estas sugerencias, es claro que la presente invención si constituye un salto cualitativo a la regla técnica sobre las enseñanzas de los documentos citados.

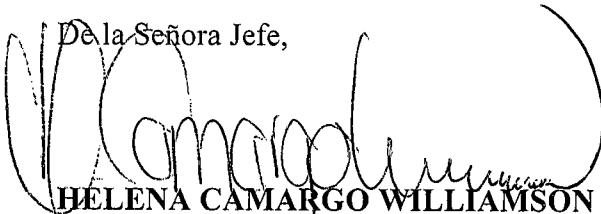
En consecuencia, es claro que la presente invención cumple con el requisito de NIVEL INVENTIVO requerido sobre las enseñanzas de las referencias citadas, toda vez que ninguno de dichos documentos permitiría a una persona versada en la materia llegar de manera evidente a la materia objeto reivindicado en la presente solicitud, con las características técnicas esenciales que brindan una solución efectiva al problema técnico propuesto.

Anexo me permito presentar:

1. Recibo de caja que acredita el pago de las modificaciones realizadas y expuestas anteriormente;

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

2. Copia de las páginas 427 a 445 de las reivindicaciones, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.
3. Sustitución de poder que me faculta para actuar en el presente asunto.

De la Señora Jefe,

HELENA CAMARGO WILLIAMSON
C.C. 35.455.268 de Usaquén
T.P. 76.985

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

17 694
Carrera 9 No. 74-08 Of. 504
Bogotá, D.C. Colombia
Teléfono: +57(1)376 4200
Fax: +57(1) 376 1707
prc@prc-laws.com

Bogotá, D.C., Abril 30 de 2008

Señores
División de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
La Ciudad

Ref.: Expediente 03.021.895
Patente:
Clase:

Ernesto Cavelier Franco, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía 19.081.620 de Bogotá y T.P. 11.519, actuando en mi calidad de apoderado en el expediente de la referencia, por medio del presente escrito sustituyo poder a mi conferido a **Helena Camargo Williamson**, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, con cédula de ciudadanía número 35.455.268 de Usaquén y T.P. 76.985

Atentamente

Ernesto Cavelier

Ernesto Cavelier Franco
C.C. 19.081.620 de Bogotá
T.P. 11.519

Acepto,

PRESENTACION PERSONAL
NOTARIA SETENTAY DOS
DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

Este documento fue **PRESENTADO PERSONALMENTE**
Y RECONOCIDO SU CONTENIDO por:
Enato Cardenas

Francis

Con C.C. No. 15.081.620

T.E. 11.579 @ 82

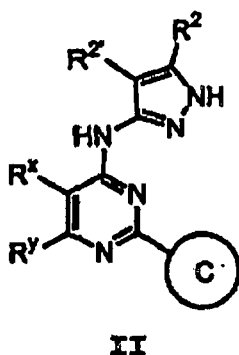
Enato Cardenas



30 ABR. 2008

Nosotros reivindicamos

1 Un Compuesto de fórmula II:



o un derivado o profármaco del mismos farmacéuticamente aceptable, en donde

el Anillo C se selecciona de cloro, un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridizanilo, pirazinilo, o un anillo 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no orto sustituible en el Anillo C es independientemente substituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^8$;

R^1 es seleccionado de -halógeno, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, fenilo, anillo, heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático C₁₋₆, cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente substituidos por hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, o -R⁸, dicho grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente substituido con halógeno, ciano, nitro u oxígeno, o R^1 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al anillo C;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R³, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cualquier carbono substituable en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es substituido por oxo o T-R³, y cualquier nitrógeno substituable en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R⁴;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C₁₋₄;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de -R, -T-W-R⁶, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono substituable en dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por halógeno, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, o -V-R⁶, y cualquier nitrógeno substituable en dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por R⁴;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -

$N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ alifático})$, $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

Cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

Cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

Cada R^5 es independientemente seleccionado de $-R$, halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$ o R^5 y un sustituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

V es $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$, o $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W es $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)$, $-C(R^6)_2N(R^6)$, $-CO-$, $-CO_2$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$,

$-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, O $-CON(R^6)-$;

Cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

Cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

Cada R^8 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El Anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos sustituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo, quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituidos;

(b) R^x es hidrógeno o alifático C_{1-4} y R^y es $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene 0-2 nitrógenos en el anillo;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, $-CN$, $-S(O)_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$; y

(d) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6} , o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, sustituidos o no sustituidos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

(a) El Anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos sustituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo, quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituidos;

(b) R^x es hidrógeno o alifático C_{1-4} y R^y es $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene 0-2 nitrógenos en el anillo;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, $-CN$, $-S(O)_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$; y

(d) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6} , o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, sustituidos o no sustituidos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El Anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo opcionalmente sustituido;

(b) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es $-R$, $-N(R^4)_2$, o $-OR$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo carbociclo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido con $-R$, halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo haloalifático C_{1-6} , un grupo alifático C_{1-6} , fenilo, o -CN; y

(d) R^2 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de arilo, o un grupo alifático C_{1-6} , o R^2 y R^2 son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, sustituidos o no sustituidos; y

(e) Cada R^5 es independientemente seleccionado de halógeno, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, y -N(R⁴)SO₂R.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

(a) El Anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido por -R⁵, en donde cuando el Anillo C y dos sustituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo opcionalmente sustituido;

(b) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es -R, -N(R⁴)₂, o -OR, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo carbociclo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido con -R, halógeno, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, o -OC(=O)N(R⁴)₂;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo haloalifático C_{1-6} , un grupo alifático C_{1-6} , fenilo, o -CN;
y

(d) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de arilo, o un grupo alifático C_{1-6} , o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, sustituidos o no sustituidos; y

(e) Cada R^5 es independientemente seleccionado de halógeno, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, y -N(R⁴)SO₂R.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es metilo, metoximetilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, o fenilo, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo carbociclo, de 6 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido con halógeno, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, o -N(R⁴)₂, en donde R es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

(b) R^1 es halógeno, un grupo alifático C_{1-4} , opcionalmente sustituido con halógeno o -CN;

(c) R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un carbociclo parcialmente insaturado o insaturado, de 6 miembros, opcionalmente substituidos con -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-4} , $-NO_2$, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CN$, $-SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-SO_2NH_2$, $-O(C)NH_2$, o $-CO(\text{alquilo } C_{1-4})$, en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado o cíclico; y

(d) . Cada R^5 es independientemente seleccionado de $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(\text{alifático } C_{1-4})$, $-N(\text{alifático } C_{1-4})_2$, $-O(\text{alifático } C_{1-4})$, alifático C_{1-4} y $-CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:

(a) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es metilo, metoximetilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquilo- o un grupo opcionalmente substituido seleccionado de 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, o fenilo, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo, de 6 miembros, parcialmente insaturado, opcionalmente substituido con -halógeno, $-R$, $-OR$, $-COR$, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, $-CN$, o $-N(R^4)_2$, en donde R es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido;

(b) R^1 es halógeno, un grupo alifático C_{1-4} , opcionalmente substituido con halógeno o $-CN$;

703
27

(c) R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, opcionalmente substituidos con -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-4} , $-NO_2$, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CN$, $-SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-SO_2NH_2$, $-O(C)NH_2$, o $-CO(\text{alquilo } C_{1-4})$, en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado o cíclico; y

(d) Cada R^5 es independientemente seleccionado de $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(\text{alifático } C_{1-4})$, $-N(\text{alifático } C_{1-4})_2$, $-O(\text{alifático } C_{1-4})$, alifático C_{1-4} y $-CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$.

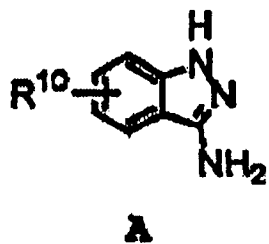
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^x y R^y son cada uno de ellos metilo, o R^x y R^y son tomados juntos con el anillo pirimidina para formar un anillo opcionalmente substituido seleccionado de quinazolina o tetrahydroquinazolina, y R^2 y $R^{2'}$ son tomados juntos con el anillo pirazol para formar un anillo indazol opcionalmente substituido

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es seleccionado de la Tabla 1

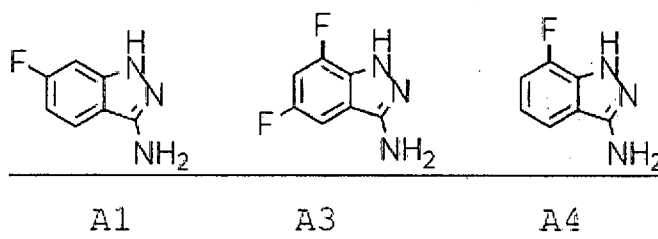
10. Una composición farmacéutica para inhibir GSK-3 o la actividad Aurora, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un portador farmacéuticamente aceptable.

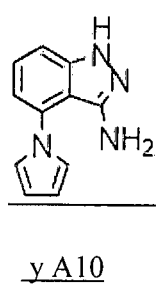
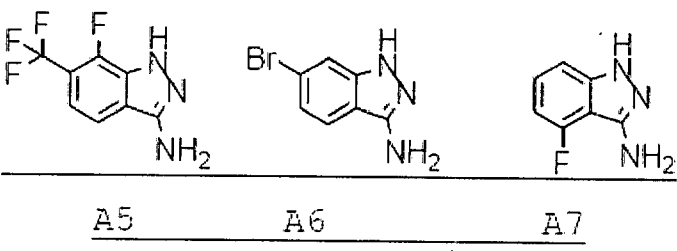
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, que además comprende un segundo agente terapéutico.

12. Un compuesto intermediario de fórmula A para la obtención de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9:

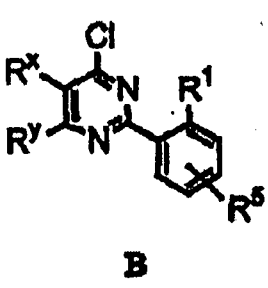


seleccionado del grupo que consiste de





13. Un compuesto intermediario de fórmula B para la obtención de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9:



en donde:

R¹ se selecciona de CF₃;

R^5 es de uno a tres sustituyentes que son cada uno independientemente seleccionados de H, Cl, F, CF_3 , NO_2 , o CN; con la condición de que R^1 y R^5 no sean simultáneamente Cl;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T- R^3 , o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cualquier carbono sustituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es opcionalmente e independientemente substituido por T- R^3 , y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4 ;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C_{1-4} ;

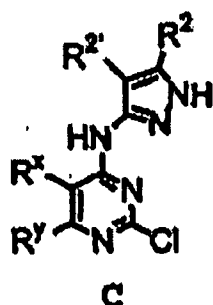
R^3 es seleccionado de -R, halógeno, -OR, -C(=O)R, - CO_2R , -COCOR, - $COCH_2COR$, - NO_2 , -CN, -S(O)R, -S(O) $_2R$, -SR, -N(R^4) $_2$, -CON(R^7) $_2$, - $SO_2N(R^7)_2$, -OC(=O)R, -N(R^7)COR, -N(R^7) CO_2 (alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), -N(R^4)N(R^4) $_2$, -C=NN(R^4) $_2$, -C=N-OR, -N(R^7)CON(R^7) $_2$, -N(R^7) $SO_2N(R^7)_2$, -N(R^4) SO_2R , o -OC(=O)N(R^7) $_2$;

Cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

Cada R^4 es independientemente seleccionado de - R^7 , - COR^7 , - CO_2 (alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), -CON(R^7) $_2$, o - SO_2R^7 , o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

Cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

14. Un compuesto intermediario de fórmula C para la obtención de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9:



en donde:

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de $-R$, $-T-W-R^6$, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono sustituible en dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ es sustituido por halógeno, oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es sustituido por R^4 ;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cualquier carbono sustituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es opcionalmente e independientemente substituido por $T-R^3$, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4 ;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C_{1-4} ;

V es $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, o $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W es $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, o $-CON(R^6)-$;

R^3 es seleccionado de $-R$, halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-$

$C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

Cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

Cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

Cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

Cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

Con la condición de que R^2 es diferente de t-butilo; y

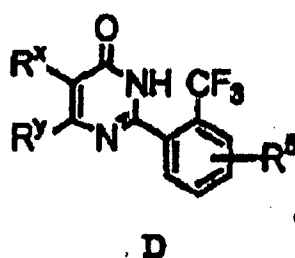
R^2 es diferente de metilo cuando R^x es Br, R^y es H, $R^{2'}$ es H.

34 710

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R^x y R^y son cada uno metilo, o R^x y R^y son tomados junto con el anillo pirimidina para formar un anillo quinazolina o tetrahydroquinazolina.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^2 y $R^{2'}$ son cada uno metilo, o R^x y R^y son tomados junto con el anillo pirimidina para formar un anillo quinazolina o tetrahydroquinazolina.

17. Un compuesto intermediario de fórmula D para la obtención de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9:



en donde,

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T- R^3 , o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde cualquier carbono sustituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es opcionalmente e independientemente substituido por T- R^3 , y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4 ;

T es un enlace de valencia o una cadena alquilideno C_{1-4} ;

R^3 es seleccionado de $-R$, halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

Cada R es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

Cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

Cada R^5 es independientemente seleccionado de $-R$, halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

Cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^x y R^y son cada uno metilo, o R^x y R^y son tomados junto con el anillo pirimidina para formar un anillo quinazolina o tetrahydroquinazolina.

37 713
713

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-021895- -00006-0000

Fecha: 2008-05-02 15:40:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 30,050
FECHA : ABRIL 14 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARRA RODRIGUEZ & CAVELIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	786030	11/04/2008	164,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	106,000.00
		TOTAL :	\$ 106,000.00 ✓

SON CIENTO SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

37 713
713

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

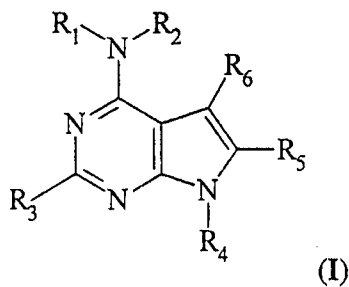
(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/505, C07D 487/04		A1	(11) International Publication Number: WO 99/62518 (43) International Publication Date: 9 December 1999 (09.12.99)
(21) International Application Number: PCT/US99/12135 (22) International Filing Date: 1 June 1999 (01.06.99) (30) Priority Data: 60/087,702 2 June 1998 (02.06.98) US 60/123,216 8 March 1999 (08.03.99) US 60/126,527 26 March 1999 (26.03.99) US (63) Related by Continuation (CON) or Continuation-in-Part (CIP) to Earlier Applications US 60/087,702 (CIP) Filed on 2 June 1998 (02.06.98) US 60/123,216 (CIP) Filed on 8 March 1999 (08.03.99) US 60/126,527 (CIP) Filed on 26 March 1999 (26.03.99) (71) Applicant (for all designated States except US): CADUS PHARMACEUTICAL CORPORATION [US/US]; 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): CASTELHANO, Arlindo, L. [CA/US]; 3 Eagle Court, New City, NY 10579 (US).		MCKIBBEN, Bryan [US/US]; Apartment 8, 15 Greenridge Avenue, White Plains, NY 10605 (US). WITTER, David, J. [CA/US]; 12 Arbutus Road, Putnam Valley, NY 10579 (US). (74) Agents: DECONTI, Giulio, A., Jr. et al.; Lahive & Cockfield, LLP, 28 State Street, Boston, MA 02109 (US). (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, 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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: PYRROLO[2,3d]PYRIMIDINE COMPOSITIONS AND THEIR USE			
(57) Abstract Novel deazapurines are disclosed which are useful for the treatment of adenosine receptor stimulated diseases.			

deazapurine responsive state. Examples of such states include those in which the activity of the adenosine receptors is increased, .e.g., bronchitis, gastrointestinal disorders, or asthma. These states can be characterized in that adenosine receptor activation can lead to the inhibition or stimulation of adenylate cyclase activity.

5 Compositions and methods of the invention include enantiomerically or diastereomerically pure N-6 substituted 7-deazapurines. Preferred N-6 substituted 7-deazapurines include those which have an acetamide, carboxamide, substituted cyclohexyl, .e.g., cyclohexanol, or a urea moiety attached to the N-6 nitrogen through an alkylene chain.

10 The present invention pertains to methods for modulating an adenosine receptor(s) in a mammal by administering to the mammal a therapeutically effective amount of a N-6 substituted 7-deazapurine, such that modulation of the adenosine receptor's activity occurs. Suitable adenosine receptors include the families of A₁, A₂, or A₃. In a preferred embodiment, the N-6 substituted 7-deazapurine is a adenosine
15 receptor antagonist.

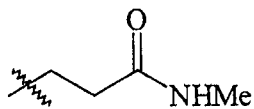
The invention further pertains to methods for treating N-6 substituted 7-deazapurine disorders, .e.g., asthma, bronchitis, allergic rhinitis, chronic obstructive pulmonary disease, renal disorders, gastrointestinal disorders, and eye disorders, in a mammal by administering to the mammal a therapeutically effective amount of a N-6
20 substituted 7-deazapurine, such that treatment of the disorder in the mammal occurs. Suitable N-6 substituted 7 deazapurines include those illustrated by the general formula I:



and pharmaceutically acceptable salts thereof. R₁ and R₂ are each independently a
25 hydrogen atom or a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, or alkylaryl moiety or together form a substituted or unsubstituted heterocyclic ring. R₃ is a substituted or

unsubstituted alkyl, aryl, or alkylaryl moiety. R₄ is a hydrogen atom or a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, or alkylaryl moiety. R₅ and R₆ are each independently a halogen atom, *e.g.*, chlorine, fluorine, or bromine, a hydrogen atom or a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, or alkylaryl moiety or R₄ and R₅ or R₅ and R₆ together form a substituted or unsubstituted heterocyclic or carbocyclic ring.

In certain embodiments, R₁ and R₂ can each independently be a substituted or unsubstituted cycloalkyl or heteroarylalkyl moieties. In other embodiments, R₃ is a hydrogen atom or a substituted or unsubstituted heteroaryl moiety. In still other embodiments, R₄, R₅ and R₆ can each be independently a heteroaryl moieties. In a preferred embodiment, R₁ is a hydrogen atom, R₂ is a cyclohexanol, *e.g.*, *trans*-cyclohexanol, R₃ is phenyl, R₄ is a hydrogen atom, R₅ is a methyl group and R₆ is a methyl group. In still another embodiment, R₁ is a hydrogen atom, R₂ is



, R₃ is phenyl, R₄ is a hydrogen atom and R₅ and R₆ are methyl groups.

The invention further pertains to pharmaceutical compositions for treating a N-6 substituted 7-deazapurine responsive state in a mammal, *e.g.*, asthma, bronchitis, allergic rhinitis, chronic obstructive pulmonary disease, renal disorders, gastrointestinal disorders, and eye disorders. The pharmaceutical composition includes a therapeutically effective amount of a N-6 substituted 7-deazapurine and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also pertains to packaged pharmaceutical compositions for treating a N-6 substituted 7-deazapurine responsive state in a mammal. The packaged pharmaceutical composition includes a container holding a therapeutically effective amount of at least one N-6 substituted 7-deazapurine and instructions for using the N-6 substituted 7-deazapurine for treating a N-6 substituted 7-deazapurine responsive state in a mammal.

7/17

The invention further pertains to compounds of formula I wherein:

R₁ is hydrogen;

R₂ is substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkyl, or R₁ and R₂ together form a substituted or unsubstituted heterocyclic ring;

5 R₃ is unsubstituted or substituted aryl;

R₄ is hydrogen; and

R₅ and R₆ are each independently hydrogen or alkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof. The deazapurines of this embodiment may advantageously be selective A₃ receptor antagonists. These compounds may be useful for numerous
10 therapeutic uses such as, for example, the treatment of asthma, kidney failure associated with heart failure, and glaucoma. In a particularly preferred embodiment, the deazapurine is a water soluble prodrug that is capable of being metabolized in vivo to an active drug by, for example, esterase catalyzed hydrolysis.

In yet another embodiment, the invention features a method for inhibiting the
15 activity of an adenosine receptor (*e.g.*, A₃) in a cell, by contacting the cell with N-6 substituted 7-deazapurine (*e.g.*, preferably, an adenosine receptor antagonist).

In another aspect, the invention features a method for treating damage to the eye of an animal (*e.g.*, a human) by administering to the animal an effective amount of an N-6 substituted 7-deazapurine of formula I. Preferably, the N-6 substituted 7-deazapurine
20 is an antagonist of A₃ adenosine receptors in cells of the animal. The damage is to the retina or the optic nerve head and may be acute or chronic. The damage may be the result of, for example, glaucoma, edema, ischemia, hypoxia or trauma.

The invention also features a pharmaceutical composition comprising a N-6 substituted 7-deazapurine of formula I. Preferably, the pharmaceutical preparation is an
25 ophthalmic formulation (*e.g.*, an periocular, retrobulbar or intraocular injection formulation, a systemic formulation, or a surgical irrigating solution).

In yet another embodiment, the invention features a deazapurine having the formula II: