

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-062725-00001-0000

Fecha: 2011-06-30 17:03:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 12

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-ARRAY BIOPHARMA INC.-Solicitud de Patente de Invención en
Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS PIRAZOLO[1,5-
a]PIRIMIDINA SUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE TRK
CINASA".-Clase C07D 471/04.-Expediente número 11-062.725.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente de 20 de Mayo de 2011.
2. Atentamente me permito allegar los recibos de pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales de la solicitud arriba mencionada.

Me permito aclarar que dicho pago corresponde a las reivindicaciones 11 a 33 y 38 la cual ha sido renumerada como nueva reivindicación 34. En consecuencia, este juego de reivindicaciones deberá ser estudiado junto con la presente solicitud.

3. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibos número 11-0062706 que acredita el pago de la tasa mencionada; y
- (b) Copia del capítulo reivindicatorio que debe tenerse en cuenta para estudio compuesto por **34** reivindicaciones.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE.

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062706

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:53:00

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA S.A.

NI 8.300.221.455

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999491	28/06/2011	21.073.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	648.000.00	648.000.00
				<u>\$648.000.00</u>

SON: **SEISCIENTOS CUARENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-062725- -00001-0000

Fecha: 2011-06-30 17:03:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 12

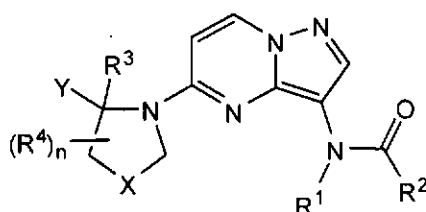
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

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

Junio 28 de 2011 - 17:53:06

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula general I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de él, en donde:

R¹ es H o alquilo C₁₋₆;

R² es NR^bR^c, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, CF₃,

hidroxialquilo C₁₋₄, -(alquilo C₁₋₄)hetAr¹, -(alquilo C₁₋₄)NH₂, -(alquilo C₁₋₄)NH(alquilo C₁₋₄), -(alquilo C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂, hetAr², hetCyc¹, hetCyc², fenilo opcionalmente sustituido con NHSO₂(alquilo C₁₋₄), o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con (alquilo C₁₋₄), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂H, C(=O)NR^eR^f o C(=O)OR^g;

R^b es H o (alquilo C₁₋₆);

R^c es H, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hetAr³, o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, CF₃ y -O(C₁₋₄ alquilo),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OC(=O)(alquilo C₁₋₄), NH₂,

-NHC(=O)O(alquilo C₁₋₄) e hidroxialquilo C₁₋₄,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO₂, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(alquilo C₁₋₄) y oxo,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de puente de 7-8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un segundo

heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$;

hetAr^1 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno del anillo;

5 hetAr^2 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo independientemente seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , halógeno, alcoxi
10 C_{1-4} y $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$;

hetCyc^1 es un anillo azacíclico de 4-6 miembros unido por carbono, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de (alquilo C_{1-4}), y $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$;

15 hetCyc^2 es un anillo de piridinona o piridazinona que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-4} ;

hetAr^3 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} ;

20 R^e es H o alquilo C_{1-4} ;

R^f es H, alquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ;

o NR^eR^f forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional del anillo seleccionado de N y O, en donde el anillo azacíclico está opcionalmente sustituido con OH;

25 R^g es H o alquilo C_{1-6} ;

Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C_{1-4} , CF_3 y CHF_2 , o (ii) un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente
30 sustituido con uno o más átomos de halógeno;

X es nulo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, o $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$;

R^d es H o alquilo C_{1-4} ;

R^3 es H o alquilo C_{1-4} ;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ y CH_2OH ; y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es NR^bR^c , (C_{1-4}) alquilo, (C_{1-4}) fluoroalquilo, CF_3 , (C_{1-4}) hidroxialquilo, $-(C_{1-4}$ alquilo)hetAr¹, $-(C_{1-4}$ alquilo) NH_2 , $-(C_{1-4}$ alquilo) $NH(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{1-4}$ alquilo) $N(C_{1-4}$ alquilo)₂, hetAr², hetCyc¹, hetCyc², fenilo que se sustituye optativamente con $NHSO_2(C_{1-4}$ alquilo), o (C_{3-6}) cicloalquilo que se sustituye optativamente con $(C_{1-4}$ alquilo), CN, OH, OMe, NH_2 , NHMe, $N(CH_3)_2$, F, CF_3 , $CO_2(C_{1-4}$ alquilo) o CO_2H .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^2 es NR^bR^c .

- 15 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, NH_2 , $-NHC(=O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$ e hidroxialquilo C_{1-4} ,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO_2 , en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-4} , $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y oxo,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de puente de 7-8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque:

R^c es H, (C_{1-4}) alquilo, (C_{1-4}) hidroxialquilo, $hetAr^3$, o fenilo, en donde dicho fenilo se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, CF_3 y $-O(C_{1-4}$ alquilo).

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^2 es alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , CF_3 , $-(alquilo\ C_{1-4})hetAr^1$ o $-(alquilo\ C_{1-4})NH(alquilo\ C_{1-4})$.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^2 es $hetAr^2$, $hetCyc^1$ o $hetCyc^2$.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con $NHSO_2(alquilo\ C_{1-4})$.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^2 es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$ o CO_2H .

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es $C(=O)NR^eR^f$ o $C(=O)OR^g$.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde X es nulo, CH_2- o $-CH_2CH_2-$.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde X es $-CH_2-$.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde X es CH_2O- .

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde X es $-CH_2NR^d-$.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C₁₋₄, CF₃ y CHF₂.

5

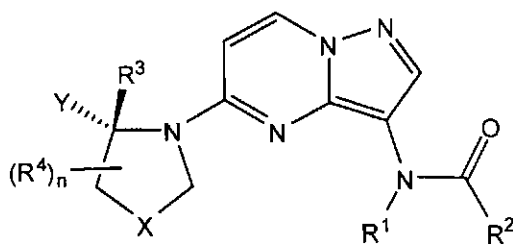
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde Y es fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo o 3-cloro-5-fluorofenilo.

10

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Y es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo se está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

15

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde Y tiene la configuración absoluta de la Figura 1a:



1a

20

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde R³ es H.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

25

R¹ es H o alquilo C₁₋₆;

R² es NR^bR^c;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de

halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OC(=O)(alquilo C₁₋₄), NH₂, -NHC(=O)O(alquilo C₁₋₄) e hidroxialquilo C₁₋₄,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO₂, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(alquilo C₁₋₄) y oxo;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁₋₄, CF₃ y CHF₂;

X es nulo, -CH₂-, o -CH₂CH₂-;

R³ es H o alquilo C₁₋₄;

cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) y CH₂OH; y

n es 0, 1, o 2.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde:

R¹ es H o alquilo C₁₋₆;

R² es NR^bR^c;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO₂, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(alquilo C₁₋₄) y oxo;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁₋₄, CF₃ y CHF₂;

X es -CH₂-;

R³ es H o alquilo C₁₋₄;

cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno

alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) y CH₂OH; y

n es 0, 1, ó 2

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ y oxo.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde:

R^1 es H o (alquilo C_{1-6});

R^2 es NR^bR^c ;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-\text{OC}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ e hidroxialquilo C_{1-4} ;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C_{1-4} , CF_3 y CHF_2 ;

X es $-\text{CH}_2-$;

R^3 es H o alquilo C_{1-4} ;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ y CH_2OH ; y

n es 0, 1, ó 2.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, metilo, OMe, $\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ y CH_2OH .

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

5 28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-28, en donde n es cero o uno.

10

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en donde R^3 es hidrógeno.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R^1 es hidrógeno.

15 32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una sal de trifluoroacetato, una sal de sulfato o una sal de clorhidrato.

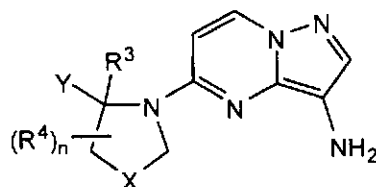
33. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula I como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

20

34. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

25

(a) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es NR^bR^c , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II



II

con un compuesto que tiene la fórmula HNR^bR^c en la presencia de un reactivo de acoplamiento; o

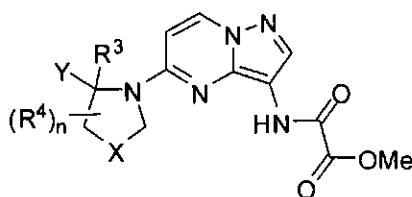
(b) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es NR^bR^c y R^b es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula II con un compuesto que tiene la fórmula $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{R}^c$; o

(c) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es hetAr^2 o un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con $\text{NHSO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $\text{HOC}(=\text{O})\text{R}^2$ en la presencia de un reactivo de acoplamiento y una base; o

(d) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , CF_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ o CO_2H , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $(\text{R}^2\text{CO})_2\text{O}$ en la presencia de una base; o

(e) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , CF_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ o CO_2H , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $\text{HOC}(=\text{O})\text{R}^2$ en la presencia de un reactivo de acoplamiento y una base;

(f) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



VII

con un compuesto que tiene la fórmula HNR^eR^f en la presencia de una base; o

(g) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II con 2-cloro-2-oxoacetato de metilo, y