



No. 11-102097- -00008-0000

Fecha: 2013-04-10 16:33:10

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 22

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 11.102.097
Asunto : Solicitud de patente para: [1,2,4] TRIAZOLO [1,5-A] PIRIDINAS
COMO INHIBIDORES DE CINASA
Solicitante : FOVEA PHARMACEUTICALS
Fecha de Solicitud : 11 de agosto de 2011

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. 157 notificado por fijación en lista el 15 de enero de 2013.

2. Mediante oficio No. 157 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad y novedad del pliego reivindicatorio en vista del documento D1: WO2008025821.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

El nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud, se basa en el pliego reivindicatorio presentado ante la Oficina de Patentes Europea, referenciada con el número de aplicación No. EP10706180.6, el cual contó con el reconocimiento de novedad, en el Reporte de Internacional de Examen de Patentabilidad (IPER, por sus siglas en inglés). Dicho pliego fue ajustado a las restricciones de la jurisdicción colombiana, realizando las siguientes modificaciones:

- Se limitó la materia a ser alcanzada, restringiendo los posibles sustituyentes de los diferentes radicales de los compuestos de fórmula (I). Para ello, se introdujeron, las reivindicaciones 2 y 3 originales, en la reivindicación 1. De esta forma, las reivindicaciones restantes fueron reenumeradas de acuerdo con dicha modificación.
- En lo que respecta a la claridad del término "*profármaco*", éste fue definido en la reivindicación 1 y se encuentra debidamente soportado en la descripción de la presente solicitud (pág. 12, 3er. párrafo), razón por la cual no fue eliminado del actual pliego reivindicatorio. Igualmente el término "*una sal farmacéuticamente aceptable*", tampoco fue eliminada en vista de que se considera que es un término altamente empleado en el estado de la técnica y por ende, conocido para una persona normalmente versada en la materia.
- Se eliminaron los términos "hidrato", "solvato" y "opcionalmente", en vista de las objeciones planteadas.

3.2 Novedad de la solicitud

De acuerdo con el artículo 16, de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, el cual se refiere a la novedad de toda nueva creación, señala:

Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté 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.

Se sabe que el método mediante el cual se evalúa la novedad de una invención, es a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, para que una invención se objete por novedad, es porque sus características esenciales son exactamente iguales a las del estado de la técnica más cercano. Por lo tanto en caso que llegue a existir al menos una diferencia entre dicha comparación, se afirma que la invención SI cumple con el requisito de novedad.

Con base en el nuevo pliego reivindicatorio se tiene que los compuestos específicos divulgados en D1 difieren de los propuestos en la presente solicitud. Dentro de dichas diferencias, es posible mencionar las siguientes:

- La combinación de los radicales R9/R10 en R1 en la presente solicitud ha sido limitada a fenilo, (por ejemplo, en el lado izquierdo de la estructura química), lo cual no se menciona en la anterioridad.
- Ninguno de los compuestos específicamente descritos en D1 menciona una fracción de amina sustituida por un grupo fenilo (opcionalmente) sustituido, en el lado derecho de la estructura química. Por el contrario, en los ejemplos reportados en D1 se enseña, que el grupo central de triazolopiridinil, está enlazado a un cloro (Cl) o un fenilo sustituido con OH y un grupo amida en el extremo derecho de la estructura química. Los otros 4 ejemplos divulgados de éste documento, no incluyen el grupo amida pero sí el grupo amina, no siendo ésta sustituida por un grupo fenilo sustituido, como sí lo requiere la presente invención, sino por una cadena corta de grupos alquilo/alquilo-hidroxil.

De esta forma se evidencia como los compuestos reivindicados en ésta solicitud difieren de aquellos divulgados en D1, específicamente en los extremos de la estructura química del grupo de triazolopiridinil. Con lo anterior queda demostrado como el presente pliego reivindicatorio si es novedoso sobre el del estado de la técnica más cercano a la invención.

Con el propósito de continuar demostrando el carácter novedoso e inventivo de los compuestos acá reivindicados, se presentan adicionalmente los siguientes argumentos:

- En primera medida y con base en las diferencias expuestas arriba entre los dos documentos, queda claro que una persona normalmente versada en la materia no tendría la suficiente habilidad y experticia para modificar la molécula conocida en D1 y llegar a la propuesta de ésta solicitud, a menos que se tratara de un análisis retrospectivo, o en otras palabras ya tuviera conocimiento de ésta invención. Lo anterior se puede sustentar con base en los ejemplos sugeridos por esta anterioridad, de los cuales se deduce que para mantener la actividad anti-quinasa, el extremo derecho de la estructura química del grupo de triazolopiridinil, en donde se encuentra el grupo de amina o amida, éstas sólo y únicamente deben estar sustituidas por esas pequeñas cadenas de alquilo, hecho a partir del cual, nunca se llegaría a pensar en una posible sustitución por un grupo más voluminoso estructuralmente, como lo es un fenilo sustituido.

Adicionalmente, la presente solicitud consigue demostrar que los compuestos de fórmula (I) acá reivindicados presentan una gran actividad inhibitoria de gran alcance. En el anexo 1, se encuentra el IC₅₀ de los diferentes compuestos acá propuestos, cuyo valor indica la concentración necesaria de éstos, para obtener un 50% actividad inhibitoria. Dichos valores varían entre 5 a más de 300 nM/h. En el anexo 2, se trabajaron con los compuestos 5, 12, 15-17, 19 y 37-39 de ésta solicitud, en un ensayo con córneas de conejos, del cual se concluyó que éstos compuestos consiguen atravesar fácilmente la córnea aportando un efecto inhibitorio y por ende se consideran, sustancias apropiadas en intervenciones oftalmológicas (Ver anexos 1 y 2).

Con lo anterior queda demostrado el gran efecto inhibitorio de los compuestos a proteger y como ellos difieren tanto en estructura molecular como en resultados, de los divulgados previamente en D1.

3.3 Concesión de Solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes Australiana: AU2011211410 (B2).

3.4 Conclusiones

Mediante el nuevo pliego reivindicatorio, se superaron las objeciones de claridad y novedad. Con respecto a éste último requerimiento, se demostró la diferencia estructural existente entre la invención y el documento D1 y como dicha diferencia no le permite a una persona normalmente versada en la materia a deducir de forma obvia o sin ningún

esfuerzo, las características técnicas esenciales de los compuestos de fórmula (I) a proteger. Adicionalmente se presenta datos experimentales, de la gran actividad inhibitoria que presentan los compuestos acá propuestos.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en las objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 157, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones.
2. Tabla de actividad inhibitoria de 35 compuestos de la presente solicitud
3. Test Experimental
4. Formulario de modificaciones en solicitud pendiente.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

FOVEA PHARMACEUTICALS

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Francia	Institut de la Vision, 17 Rue Moreau, F-75012 Paris, Francia	Paris
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 11.102.097****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 12 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos**

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.



Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



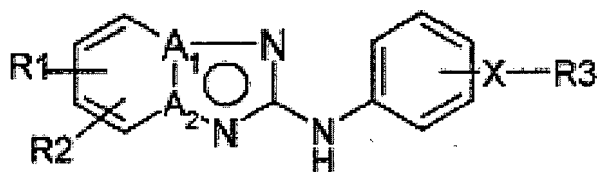
Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

✓ AHA\SDCWPC18485\ID-239548

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que tienen la estructura (I) así como también sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco de los mismos:



en donde:

A₁ y A₂ es N o C, con la condición que uno de A₁ o A₂ es N y uno de A₁ o A₂ es carbono, en donde R₁ es fenilo sustituido con R₉ y R₁₀, en donde R₉/R₁₀ es Cl o OH;

R₂ es hidrógeno, alquilo C1-C4, arilo, heteroarilo, -CN, -halógeno, -CF₃, -OR₄,

R₃ es hidrógeno, alquilo C1-C4, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -CN, -CF₃, -OR₄, -OCOR₄ -COR₄, -NR₄R₅, -NR₄COR₅, -NR₄COOR₅, -(alquilo C1-C4) OR₄, -(alquilo C1-C4) COR₄, -(alquilo C1-C4) NR₄R₅, -(alquilo C1-C4) NR₄COR₅, -(alquilo C1-C4) NR₄COOR₅,

X es un enlace, o (CH₂)_aW(CH₂)_b, (CH₂)_aW(CH₂)_bY(CH₂)_c o -[(CH₂)_aW(CH₂)_b]_m-(Z)_e-[(CH₂)_cY(CH₂)_d]_n en donde:

a, b, c y d son independientemente 0, 1, 2 o 3,

e es 0, 1 o 2, y

n y m son independientemente 0 o 1, y

W es -CO-, -O-, -SO₂-, -CH₂-, -CHOH-, -NR₆-, NR₇CONR₈ o NR₇SO₂NR₈,

y

10

Y es $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHOH}-$ o $-\text{NR}_6-$, NR_7CONR_8 o $\text{NR}_7\text{SO}_2.\text{NR}_8$, y

Z se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y cuando e es 2, entonces cada grupo funcional Z se selecciona independientemente uno del otro,

R4, R5 y R6 son independientemente hidrógeno, alquilo C1-C4 y donde R4 y R5 juntos pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros,

R7 y R8 son independientemente hidrógeno, alquilo C1-C4 y donde R7 y R8 juntos pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros,

en donde el profármaco es un derivado farmacológicamente inactivo de la sustancia activa que requiere una transformación dentro del cuerpo, en orden de liberar el fármaco; dicha transformación es una hidrólisis química o enzimática de un sulfato de éster, un éster carboxílico y un éster fosfórico

2. Compuesto de la reivindicación 1, en donde R1 es sustituido con R9 y R10 en la posición 2, 5 o 6 o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde el profármaco es el que se define arriba.
3. Compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R2 es seleccionado del grupo hidrógeno y C1-C4 alquilo o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en donde el profármaco es el que se define arriba
4. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en donde X es $(\text{CH}_2)_a\text{W}(\text{CH}_2)_b$, en donde (a) es 0, (b) es 2, W es $-\text{O}-$ o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en donde el profármaco es el que se define arriba.

5. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en donde X es $(CH_2)_aW(CH_2)_bY(CH_2)_c$, en donde (a) es 0, (b) es 1, W es $-O-$ y Y es $-CO-$ o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en donde el profármaco es el que se define arriba
6. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en donde X es $[(CH_2)_aW(CH_2)_b]_m-Z[(CH_2)_cY(CH_2)_d]_n$, en donde m es 0, n es 1, c es 0, d es 0 o 2, Y es $-CO-$ o está ausente y Z es imidazolina-2-ona o una piperazina o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en donde el profármaco es el que se define arriba.
7. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en donde R3 es un heterocicloalquilo, preferiblemente una pirrolidina o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en donde el profármaco es el que se define arriba.
8. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en donde R3 se sustituye con R9 en donde R9 es preferiblemente $-COOH$, $-N[CH_3]_2$ o $-COOR_4$ en donde R4 es preferiblemente alquilo C1-C4 o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en donde el profármaco es el que se define arriba.
9. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en donde R3 es un heteroarilo, preferiblemente una piridina o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en donde el profármaco es el que se define arriba.

10. Compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de:

4-Cloro-3- {2- [4-(2-pirrolidin-1-il- etoxi)- fenilamino]- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol, clorhidrato

2-{4-[6- (2-Cloro -5-hidroxi- fenil)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]- fenoxi}-1-((R) -3-dimetilamino - pirrolidin-1-il)- etanona, clorhidrato

1-{4-[6- (2-Cloro -5-hidroxi- fenil)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]- fenil}-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)- imidazolidin-2- ona

Ácido (S)-1-(2-{4-[6- (2-Cloro -5-hidroxi- fenil)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-2- ilamino] -fenoxi}- acetil)- pirrolidina-2- carboxílico

4-Cloro-3-{8-metil-2- [4-(2-pirrolidin-1-il- etoxi)- fenilamino]- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol, clorhidrato

4-Cloro-3- {2- [4-(2-pirrolidin-1-il- etoxi) -fenilamino]- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-7-il}- fenol, clorhidrato

4-Cloro-3- {2- [4-(2-morfolin-4-il- etoxi)- fenilamino]- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol

4-Cloro-3- {2-[3-(2-morfolin-4-il- etoxi)- fenilamino]- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol

4-Cloro-3- [2-(3-pirazol-1-il -fenilamino)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-6-il]- fenol

4-Cloro-3- {2- [4-(2-dimetilamino -etoxi)- fenilamino]- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol

4-Cloro-3- {2-[3-(2-dimetilamino -etoxi)- fenilamino]- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol

4-Cloro-3- {2-[3-(2-pirrolidin-1-il- etoxi)- fenilamino]- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol

4-Cloro-3- [2-(4-hidroximetil-fenilamino)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-6- il]-
fenol

4-Cloro-3- [2-(3-hidroximetil-fenilamino)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-6- il]-
fenol

4-[6-(2-Cloro -5- hidroxifenil) -[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]-
bencenosulfonamida

4-Cloro-3- {2- [4-(2-hidroxietoxi)- fenilamino]- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-
6-il}- fenol

1-{4-[6- (2-Cloro -5-hidroxifenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]-
fenil}-imidazolidin-2 -ona

3- [6- (2-Cloro -5-hidroxifenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]-
bencenosulfonamida

2-{4-[6- (2-Cloro -5-hidroxifenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]-
fenoxi}-acetamida

2-{3- [6- (2-Cloro -5-hidroxifenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]-
fenoxi}-acetamida

4-Cloro-3- [2-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-6- il]-
fenol

4-Cloro-3- [2-(4 -fenoxifenilamino)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-6-il]- fenol

4-Cloro-3- [2-(4- metanosulfonil-fenilamino)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-6-
il]-fenol

3- [2-(4-benciloxi-fenilamino)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-6-il]-4-cloro- fenol

1 -{4-[6-(2-Cloro -5- hidroxifenil)- [1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-2-ilamino]-
fenil}-3-(2- pirrolidin-1-il-etil) -imidazolidin-2-ona

Ácido 5-[6- (2-Cloro -5-hidroxifenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]-
benzofuran-2-carboxílico

1-{4-[6- (2-Cloro -5-hidroxi- fenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]-fenil}-3-metil- imidazolidin-2 -ona

1-{4-[6- (2-Cloro - 5-hidroxi- fenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]-fenil}-3-(2-metoxi-etil) -imidazolidin-2-ona

1-[(4-[[6-(2-Cloro -5-hidroxifenil)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-2-il]amino}benceno)sulfonil]-3- etilurea

1-(4-{4-[6- (2-Cloro -5-hidroxi- fenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2- ilamino]-fenil}- piperazin-1-il)-2-metoxi- etanona

(4-{4- [6- (2-Cloro -5- hidroxi-fenil)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]-fenil}-piperazin-1-il)-piridin-4-il- metanona

1-{4- [6-(2-Cloro -5-hidroxi- fenil)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]-fenil}-3-(2-pirrolidin -1-il-etil)- urea

4-Cloro-3- {2- [4-(2-piperazin-1-il- etoxi)- fenilamino]- [1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-6-il}- fenol, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o profármaco de los mismos, en donde el profármaco es el que se define arriba.

11. Compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de

4-Cloro-3- {2- [4-(2-pirrolidin-1-il- etoxi)- fenilamino]- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol, clorhidrato;

2-{4-[6- (2-Cloro -5-hidroxi- fenil)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]-fenoxi}-1-((R) -3-dimetilamino - pirrolidin-1-il)- etanona, clorhidrato;

4-Cloro-3- {2- [4-(2-pirrolidin-1-il- etoxi) -fenilamino]- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-7-il}- fenol, clorhidrato;

4-Cloro-3- {2-[3-(2-pirrolidin-1-il- etoxi)- fenilamino]- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol, y

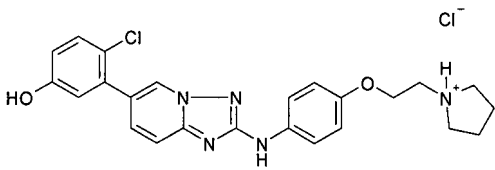
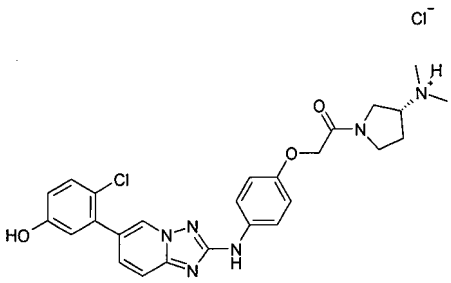
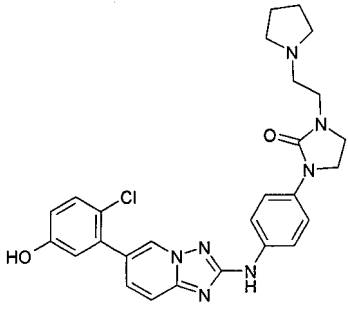
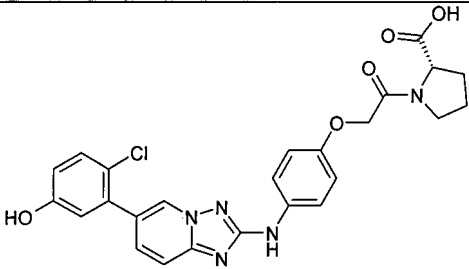
15

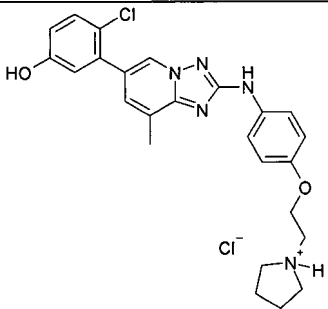
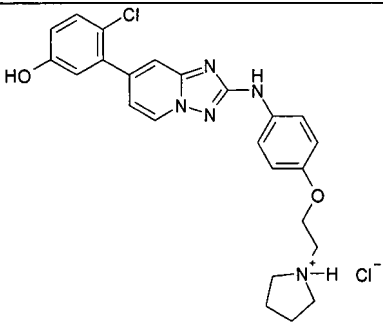
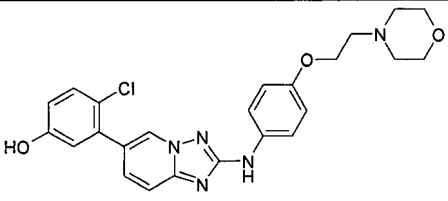
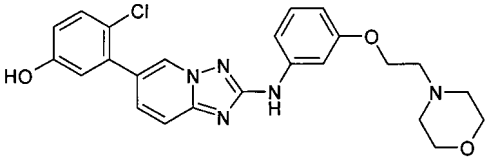
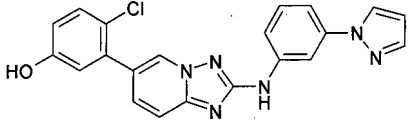
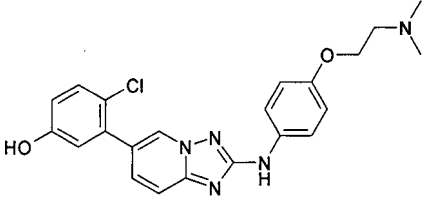
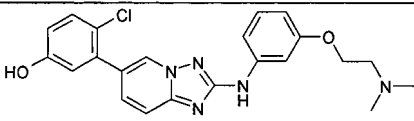
4-Cloro-3- {2- [4-(2-piperazin-1-il- etoxi)- fenilamino]- [1,2,4] triazolo[1,5- a] piridin-6-il}- fenol, o profármaco del mismo, en donde el profármaco es el que se define arriba.

12. Compuesto de la reivindicación 1, que es

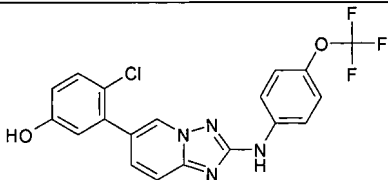
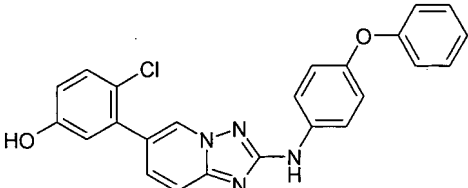
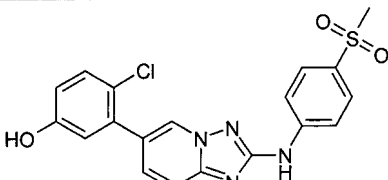
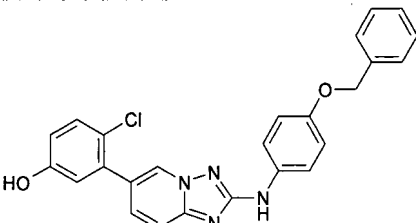
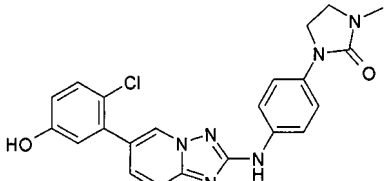
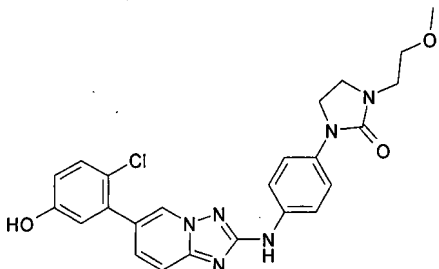
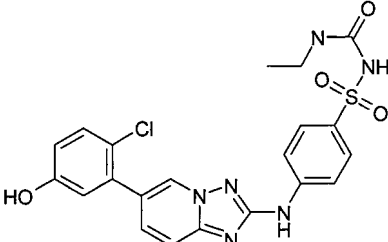
4-Cloro-3- {2- [4-(2-pirrolidin-1-il- etoxi)- fenilamino]- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol, clorhidrato o profármaco del mismo, en donde el profármaco es el que se define arriba.

DATOS DE ACTIVIDAD

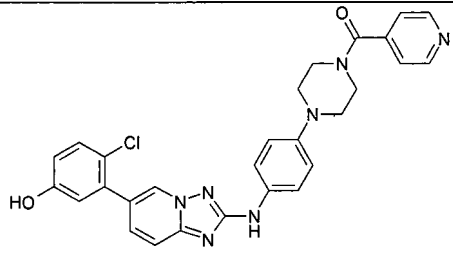
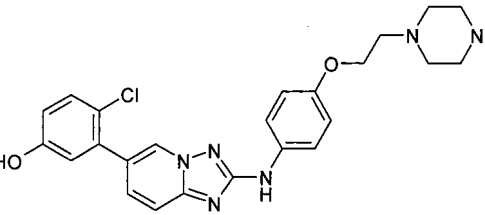
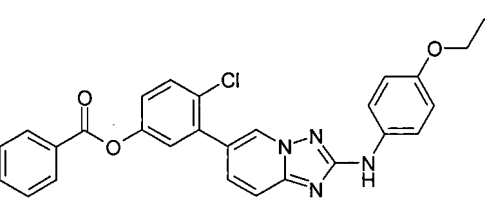
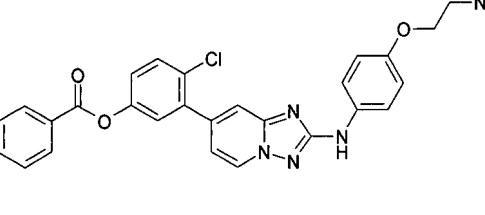
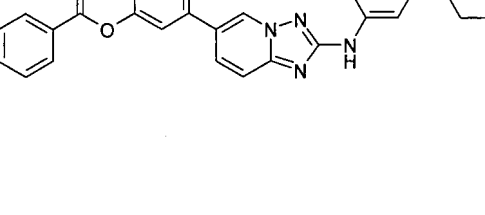
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	IC50 (nM) Src (h)
compuesto 5 FV-60165-01		4-Cloro-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-fenol, hidrocloreuro	8
compuesto 6 FV-60178-01		2-{4-[6-(2-Cloro-5-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]-fenoxy}-1-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-yl)-etanona, hidrocloreuro	33
compuesto 7 FV-60176		1-{4-[6-(2-Cloro-5-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]-fenil}-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-imidazolidina-2-ona	15
compuesto 8 FV-60177		Ácido (S)-1-(2-{4-[6-(2-Cloro-5-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]-fenoxy}-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico	88

compuesto 9 FV-60182-01		4-Cloro-3-{8-metil-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-fenol, hidrocloreuro	150
compuesto 10 FV-60184-01		4-Cloro-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-fenol, hidrocloreuro	
compuesto 11 FV-80209		4-Cloro-3-{2-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-fenol	5
compuesto 12 FV-80210		4-Cloro-3-{2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-fenol	7
compuesto 13 FV-80211		4-Cloro-3-[2-(3-pirazol-1-il-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-fenol	32
compuesto 14 FV-80212		4-Cloro-3-{2-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-fenol	20
compuesto 15 FV-80213		4-Cloro-3-{2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-fenol	10

compuesto 16 FV-80214		4-Cloro-3-{2-[3-(2- pirrolidin-1-il-etoxi)- fenilamino]- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-6-il}-fenol	6
compuesto 17 FV-80216		4-Cloro-3-[2-(4- hidroximetil-fenilamino)- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-6-il]-fenol	41
compuesto 18 FV-80227		4-Cloro-3-[2-(3- hidroximetil-fenilamino)- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-6-il]-fenol	16
compuesto 19 FV-80222		4-[6-(2-Cloro-5-hidroxi- fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-2-ilamina]- bencenosulfonamida	18
compuesto 20 FV-80223		4-Cloro-3-{2-[4-(2- hidroxi-etoxi)- fenilamino]- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-6-il}-fenol	55
compuesto 21 FV-80215		1-{4-[6-(2-Cloro-5- hidroxi-fenil)- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-2-ilamino]- fenil}-imidazolidin-2- ona	29
compuesto 22 FV-80235		3-[6-(2-Cloro-5-hidroxi- fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-2-ilamino]- bencenosulfonamida	15
compuesto 23 FV-80236		2-{4-[6-(2-Cloro-5- hidroxi-fenil)- [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-2-ilamino]- fenoxi}-acetamida	22

compuesto 25 FV-80218		4-Cloro-3-[2-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-fenol	Inactivo jusqu'à 100nM
Compuesto 26 FV-80217		4-Cloro-3-[2-(4-fenoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-fenol	Inactivo jusqu'à 100nM
compuesto 27 FV-80226		4-Cloro-3-[2-(4-metanosulfonil-fenilamina)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-fenol	29
compuesto 28 FV-80220		3-[2-(4-Benciloxi-fenilamina)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-4-cloro-fenol	300
compuesto 31 FV-80219		1-{4-[6-(2-Cloro-5-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]-fenil}-3-metil-imidazolidin-2-ona	130
compuesto 32 FV-80241		1-{4-[6-(2-Cloro-5-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina]-fenil}-3-(2-metoxi-ethyl)-imidazolidin-2-ona	36
compuesto 33 FV-80225		4-[6-(2-Cloro-5-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina]-bencenosulfonil-etilurea	83

20

compuesto 35 FV-80229		(4-{4-[6-(2-Cloro-5-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina]-fenil}-piperazin-1-il)-piridin-4-il-metanona	12
compuesto 37 FV-80221		4-Cloro-3-{2-[4-(2-piperazin-1-il-etoxi)-fenilamina]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-fenol	25
compuesto 38 FV- 80228 (profármaco FV-60165)		Ácido Benzóico 4-cloro-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-fenil ester	> 300 nM
compuesto 39 FV-80295 (profármaco du FV- 60184)		Ácido benzóico 4-cloro-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-fenil ester	140 nM
compuesto 40 FV-90530 (profármaco du FV- 80214)		Ácido benzóico 4-cloro-3-{2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}-fenil ester	nd

ENSAYO EXPERIMENTAL HACIENDO USO DE CÁMARAS

Fueron empleadas cámaras para un estudio de permeabilidad cada día del experimento.

Una solución de 3mL fue colocada en el lado donante de las cámaras y 3mL de una solución Ringer, fue colocada en el lado receptor. Tejido de córnea de conejo fue colocado entre las dos cámaras de la mitad.

La temperatura se mantuvo a 37 °C durante todo el flujo de estudio y la oxigenación fue promovida a partir de una perfusión continua de carbogen (oxígeno + ácido carbónico) (95/5),

Los conejos fueron sacrificados y las 6 corneas fueron retiradas e usadas inmediatamente. Se removieron 500mL del líquido del lado receptor de las cámaras empleadas y se reemplazó por una sustancia tampón nueva. Las muestras fueron analizadas inmediatamente (en menos de 10 horas después de la recolección de las mismas).

Se removieron 100mL del líquido del lado donante de las cámaras empleadas y no se reemplazó. Las muestras fueron diluidas inmediatamente (en menos de 1 hora) después de la recolección y analizadas en menos de 10 horas después de la dilución. Se realizó un análisis en HPLC (fase estacionaria: C:18, tamaño de partícula: 3 µm, longitud: 5 cm), empleando un gradiente de 5 a 95% de ACN/agua (0.1% de ácido fórmico)

Al final del tiempo de muestreo, todas las corneas fueron desechadas.

De acuerdo con éste protocolo, se ha demostrado que los compuestos de la presente invención, en las formulaciones acuosas, fácilmente atravesaron la córnea y por ende son apropiados para tratamientos de indicaciones oftalmológicas.

Compuesto	In vitro potencia - IC50 (nM) Src / Lyn (h)	Color	Solubilidad HPbCD 7% pH5 (mg/ml) medidas	Flujo entre 2 y 4 horas a través de 0,5 cm2 de córnea de conejo (µg/h/cm2)
Compuesto 5	8	blanco	7.8	25
Compuesto 12	7	blanco	> 10	23
Compuesto 16	6	blanco	> 10	20
Compuesto 17	41	blanco	1.4	15
Compuesto 19	18	blanco	1.6	20
Compuesto 37	25	blanco	> 10	14
Compuesto 38	> 300	blanco	> 10	21
Compuesto 39	140	blanco	> 10	42