



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-102097- -00000-0000

Fecha: 2011-08-11 11:35:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO [1,2,4] TRIAZOLO [1,5-A] PIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE
CINASA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE FOVEA PHARMACEUTICALS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-102097- -00000-0000

Fecha: 2011-08-11 11:35:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.
☐ Capítulo I.☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **FOVEA PHARMACEUTICALS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: Institut de la Vision,
17 Rue Moreau,
F-75012 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Caroline LERICHE**
7, rue Antoine Chantin,
F-75014 Paris,
Francia3. **Jacques LE ROUX**
18 Rue Garibaldi,
F-93310 Le Pre Saint Gervais,
Francia2. **Eric AUCLAIR**
119 Rue Paul Fort,
F-91310 Montlhery,
Francia4. **David MIDDLEMISS**
61 Thorley Hill,
Bishop's Stortford,
Hertfordshire CM23 3NF,
Reino Unido

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/051556Fecha: 09 de febrero de 2010Publicación Internacional No. WO 2010/092041 A1Fecha: 19 de agosto de 2010

6

Título (54)[1, 2, 4] TRIAZOLO [1, 5 -A] PIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE CINASA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/004

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

13 de febrero de 2009

(31) Número de Solicitud

09360013.8

9

Comprobante de pago No.: 11-73135Fecha: 29 de julio de 2011Comprobante de pago No.: 11-73136Fecha: 29 de julio de 2011Comprobante de pago No.: 11-73941Fecha: 02 de agosto de 2011

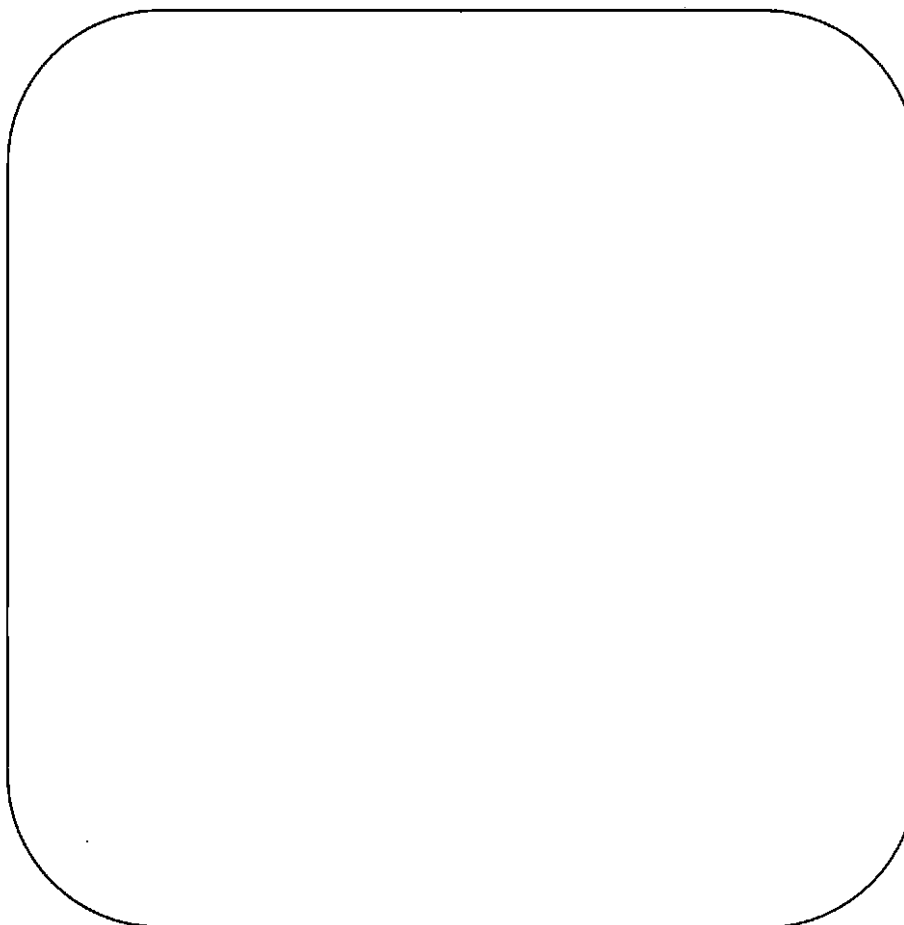
2

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$54.000.oo.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación internacional WO 2010/092041 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**FIRMA:** LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

3

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/092041 A1

Descripción:

Páginas en español 53

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de nombre de la sociedad solicitante de FOVEA PHARMACEUTICALS SA a FOVEA PHARMACEUTICALS

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 August 2010 (19.08.2010)



PCT



(10) International Publication Number
WO 2010/092041 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/051556

(22) International Filing Date:
9 February 2010 (09.02.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09360013.8 13 February 2009 (13.02.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **FOVEA PHARMACEUTICALS SA** [FR/FR]; Institut de la Vision, 17 Rue Moreau, F-75012 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LERICHE, Caroline** [FR/FR]; 7, rue Antoine Chantin, F-75014 Paris (FR). **AUCLAIR, Eric** [FR/FR]; 119 Rue Paul Fort, F-91310 Montlhery (FR). **LE ROUX, Jacques** [FR/FR]; 18 Rue Garibaldi, F-93310 Le Pre Saint Gervais (FR). **MIDDLEMISS, David** [GB/GB]; 61, Thorley Hill, Bishop's Stortford Hertfordshire CM23 3NF (GB).

(74) Agent: **Friederike Stolzenburg, Vossius & Partner**; Siebertstraße 4, 81675 München (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: [1, 2, 4] TRIAZOLO [1, 5 -A] PYRIDINES AS KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: The invention is directed to certain novel compounds, methods for producing them and methods for treating or ameliorating a kinase-mediated disorder. More particularly, this invention is directed to substituted triazolopyridine compounds useful as selective kinase inhibitors, methods for producing such compounds and methods for treating or ameliorating a kinase-mediated disorder. In particular, the methods relate to treating or ameliorating a kinase-mediated disorder including cardiovascular diseases, diabetes, diabetes-associated disorders, inflammatory diseases, immunological disorders, cancer and diseases of the eye such as retinopathies or macular degeneration or other vitreoretinal diseases, and the like.

WO 2010/092041 A1

[1, 2, 4] TRIAZOLO [1, 5 -A] PIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE CINASA

La invención se dirige a ciertos compuestos novedosos, métodos para producirlos y métodos para tratar o mejorar un trastorno que involucra la desregulación de la tirosina cinasa tal como un trastorno asociado con la permeabilidad vascular incrementada o angiogenia. Más particularmente, esta invención se dirige a compuestos de triazolopiridina sustituidos útiles como inhibidores de cinasa selectivos, métodos para producir tales compuestos y métodos para tratar o mejorar un trastorno mediado por cinasa. En particular, los métodos se relacionan con el tratamiento o mejora de un trastorno que involucra la desregulación de la tirosina cinasa que incluye enfermedades cardiovasculares, diabetes, trastornos asociados con diabetes, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunológicos, cáncer y enfermedades de los ojos tales como retinopatías o degeneración macular u otras enfermedades vitreoretinianas, y similares.

El paso del líquido y de células de los vasos sanguíneos es un factor que contribuye significativamente a la inflamación, lesión de tejido, edema y muerte en una variedad de circunstancias. Estas incluyen lesión isquémica, choque tóxico, quemaduras, traumatismos, reacciones alérgicas e inmunes. La permeabilidad vascular se regula en parte por las adhesiones célula-célula entre las células endoteliales. La monocapa de células endoteliales que reviste el sistema vascular forma una barrera que mantiene la integridad del compartimiento del líquido sanguíneo, pero permite el paso de factores solubles y leucocitos en una forma regulada. La desregulación de este proceso resulta en la filtración vascular en los tejidos circundantes, que acompaña a la inflamación asociada con las condiciones patológicas edematosas. La permeabilidad vascular es una función finamente

afinada que puede contribuir positivamente a las respuestas inmunes protectora y a la cicatrización de heridas; sin embargo, en un número de situaciones patológicas, la filtración masiva y/o crónica del líquido así como también la migración de células inmunes en los tejidos puede tener consecuencias graves, y a veces, potencialmente letales.

La permeabilidad vascular retiniana anormal que lleva a edema en el área de la mácula es la principal causa de la pérdida de visión en enfermedades tales como retinopatía diabética, degeneración macular exudativa, oclusiones vasculares retinianas, y afecciones inflamatorias y neoplásicas. Aunque una variedad de procesos de enfermedad puede llevar a la permeabilidad vascular incrementada a través de diferentes mecanismos, se sabe que la citocina VEGF cumple una función principal como inductor de la filtración vascular. El VEGF fue descrito primero como un potente factor de permeabilidad vascular (VPF) secretado por células de tumor que estimulan un incremento rápido y reversible en la permeabilidad microvascular (Senger et al., 1983, Science., 25, 219, 983-5). La permeabilidad vascular incrementada en retinopatías isquémicas y posiblemente también en la degeneración macular exudativa y uveítis, por ejemplo, correlacionada con los niveles de VEGF (Fine et al., 2001, Am. J. Oftalmol., 132, 794-796; Boyd et al., 2002, Arch Oftalmol., 120, 1644-1650) y se han utilizado exitosamente los antagonistas de VEGF para reducir el edema retiniano/ macular en enfermedades neovasculares de los ojos tales como degeneración macular relacionada con la edad que lleva a la estabilización o aún a la mejora de la agudeza visual en un subconjunto de pacientes afectados. Se ha descifrado recientemente la forma por la cual el VEGF induce la permeabilidad vascular (Gavard and Gutkind, 2006, Nat Cell Biol., 8, 1223-1234) y se ha mostrado que la

filtración vascular inducida por VEGF es mediada por los miembros de la proteína cinasa citoplasmática de la familia de oncogenes Src proto.

Las proteínas cinasas cumplen una función central en la regulación y mantenimiento de una amplia variedad de procesos celulares y funciones celulares. Por ejemplo, la cinasa actúa como un interruptor molecular que regula la proliferación, activación, y/o diferenciación celular. Ahora se acepta ampliamente que muchas enfermedades resultan de las respuestas celulares anormales desencadenadas por rutas mediadas por proteína cinasa hiperactiva.

Las cinasas Src forman una familia de receptor de tirosina cinasas no dependiente, adheridas a membrana que abarcan ocho miembros de mamíferos: Src, Fyn, Yes, Fgr, Lyn, Hck, Lck, y Blk (Bolen et al., 1997, Annu. Rev. Immunol, 15, 371) que tienen funciones importantes en la señalización del receptor y la comunicación celular (Thomas and Brugge, 1997, Annu Rev Cell Dev Biol., 13, 513-609). Aunque la mayoría de las cinasas Src se expresan ampliamente (es decir Src, Fyn, Yes), ciertos miembros de la familia tales como Hck, Blk o Lck exhiben una expresión restringida. Las cinasas Src cumplen una función fundamental como interruptores moleculares adheridos a membrana que unen una variedad de características extracelulares a las rutas de señalización intracelular. Esto es la base para la participación de las cinasas Src en la proliferación y diferenciación celular así como también en la adhesión y migración celular (Thomas SM and JS Brugge, 1997, *supra*).

Se ha documentado bien que los niveles de proteína Src y la actividad de la cinasa Src se elevan significativamente en los cánceres humanos que incluyen cánceres de mama, cánceres de colon, cánceres pancreáticos, ciertas leucemias

de célula B y linfomas, cáncer gastrointestinal, carcinomas macrocíticos de pulmón, cáncer de vejiga, cánceres de próstata y ovario, melanoma y sarcoma (Summy and Gallick, 2003, *Cancer Metastasis Rev*, 22, 337-58). De esta manera, se ha anticipado que el bloqueo de la señalización a través de la inhibición de la actividad de la cinasa de Src será un medio efectivo para modular las rutas aberrantes que conducen a la transformación oncológica de células (Abram et al., 2000, *Exp. Cell Res.*, 254, 1; Russi et al, 2006, *JPET*, 318, 161-172; Jallal et al., 2007, *Cancer Research*, 67, 1580-1588).

De forma similar, se documenta bien que las cinasas de la familia Src también son importantes para señalización en la dirección 3' de los receptores de célula inmunes. El Fyn, como el Lck, se involucran en la señalización TCR en las células T (Appleby et al., 1992, *Cell*, 70, 751). El Hck y Fgr se involucran en el señalamiento del receptor Fcy que lleva a la activación de neutrófilos (Vicentini et al., 2002, *J. Immunol.*, 168, 6446). El Lyn y el Src también participan en la señalización del receptor Fcy que lleva a la liberación de histamina y otros mediadores alérgicos (Turner and Kinet, 1999, *Nature*, 402, B24). Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de cinasa de la familia Src pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas y asma.

De acuerdo con el efecto del VEGF sobre la permeabilidad vascular, varios informes apoyan una función de la cinasa Src en el desarrollo de edema. Por ejemplo, la deficiencia de Src pero no de Fyn o bloqueo de Src reducen el edema cerebral por aproximadamente 55% luego de isquemia cerebral permanente en ratones (Paul et al., 2001, *Nat Med.*, 7(2): 222-7). Recientemente, se ha encontrado que el PP1, un inhibidor de cinasa tirosina Src reduce el edema, reduce la ruptura de la barrera hematoencefálica (BBB), reduce la expresión de

VEGF (Jadhav et al., 2007, J Neurosurg., 106, 680-686). De forma similar, Scheppke et al (2008, J Clin Invest., 118, 2337- 2346) ha mostrado que las cinasa Src son mediadores críticos de filtración vascular retiniana inducida por isquemia y VEGF.

Adicionalmente, las cinasas tirosina Src median completamente la señalización del receptor VEGF en las células endoteliales vasculares. Así, la activación de las cinasas Src que resulta de la estimulación del receptor VEGF u otro factor de crecimiento ubicado en las células endoteliales o progenitoras desencadena la angiogenia, una respuesta que puede ser perjudicial en las enfermedades de retina y córnea y que contribuye notablemente al desarrollo de tumor y migración metastásica.

Se han descrito varias clases de los compuestos que modulan o, más específicamente, inhiben la actividad de la cinasa como tratamientos potenciales de trastornos mediados por cinasa, particularmente cáncer.

Por ejemplo, la WO 2001038315 describe aminoquinazolinas como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina

La WO 2008068507 describe piridinilquinazolinas como inhibidores de cinasa serina/ treonina Raf para tratamiento de cáncer.

La WO 2008079988 describe quinazolinas como inhibidores de cinasa PDK1 para tratamiento de enfermedades proliferativas tales como cáncer.

La WO 2006118256 describe derivados de quinazolina como inhibidores de p38MAPK para inhalación y para tratamiento de varias enfermedades inflamatorias y cáncer.

La WO 2006039718 describe compuestos bicíclicos que contienen aril nitrógeno para uso en el tratamiento de enfermedad mediada por proteína cinasa, que incluye inflamación, cáncer y afecciones relacionadas.

La WO 2005037285 describe heterociclos bicíclicos 2,6-disustituídos como inhibidores de cinasa serina/ treonina Raf para tratamiento de trastornos tales como cáncer,

La WO 2004065378 describe 2-aminopiridinas como inhibidores de cdk4 para tratamiento de trastornos proliferativos celulares tales como cáncer, aterosclerosis y reestenosis.

Interesantemente, la WO 2006024034 describe compuestos heterocíclicos derivados de benzotriazina, triazinas, triazoles y oxadiazoles, tales como compuestos de benzotriazina (WO 2005096784) o compuestos de pirimidina (WO 2006101977) que son capaces de inhibir cinasas, tales como los miembros de la familia de cinasa Src. No obstante, estos fármacos aunque se reivindican como potencialmente útiles para tratamiento de varias enfermedades oftalmológicas (por ejemplo degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, edema macular diabético, cáncer, y glaucoma) son lipófilos e insolubles en agua (ver la WO 2006133411). De acuerdo con los inventores de la WO 2006133411, estas propiedades específicas son particularmente ventajosas, particularmente para usos oftálmicos, ya que estos fármacos que son insolubles en agua

(solubilidad en agua menor de aproximadamente 0.1 mg/mL en un rango de pH de 4-8) poseen alta eficiencia de carga y filtración insignificante debido a la alta división en partes del fármaco en el liposoma utilizado para suministrarlo comparado con el agua.

Todas las patentes y publicaciones mencionadas anteriormente y a lo largo de esta descripción se incorporan en su totalidad como referencia aquí.

Los ojos son un órgano bien protegido. A este respecto, el tratamiento de las enfermedades de la parte posterior del ojo es probablemente la tarea más difícil y desafiante del descubrimiento de fármacos, como se evidencia por la escasez de opciones terapéuticas. Una de las formas más seguras y más convenientes de suministro de fármacos a los ojos es gotas para los ojos, ya que no es invasivo, no requiere asistencia médica y requiere pequeños volúmenes de solución de fármaco. Sin embargo, con el fin de ser adecuadas para instilación tópica, las moléculas tienen que ser lo suficientemente potentes hacia su objetivo molecular, para presentar propiedades físico-químicas que permitan atravesar las membranas celulares, y ser lo suficientemente soluble en medio acuoso para ser aplicado como solución en la córnea. En adición, es crucial que tales moléculas de fármaco sean incoloras como sea posible para evitar las manchas de los tejidos oculares que en última instancia, pueden interferir con la visión. Adicionalmente, los pacientes vinculados en ensayos clínicos no deben ser conscientes de la naturaleza de su tratamiento, que es obviamente sesgada cuando la preparación del ingrediente activo es "altamente" coloreada. Adicionalmente, debido a la reactividad cruzada múltiple entre las cinasas, es muy altamente deseable que dichas moléculas de fármaco inhiban las cinasas objetivadas con un alto grado de selectividad.

Otra característica de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que tengan solubilidad en agua incrementada comparada con la de sus competidores.

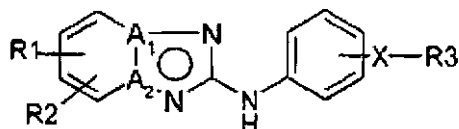
Otra característica de la presente invención es proporcionar compuestos que sean altamente potentes, particularmente hacia los inhibidores de cinasa src y lyn

Otra característica de la presente invención es proporcionar compuestos que son útiles para el tratamiento de un trastorno, que incluye un trastorno oftálmico, que involucra la desregulación de la tirosina cinasa tal como trastorno asociado con la permeabilidad vascular incrementada o angiogenia.

Otra característica de la presente invención es proporcionar compuestos que sean incoloros o casi incoloros especialmente en solución.

Las características y ventajas adicionales de la presente invención se establecerán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de la presente invención. Los objetivos y otras ventajas de la presente invención se realizarán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señaladas en la descripción y reivindicaciones adjuntas

De acuerdo con una modalidad, la invención se relaciona con compuestos que tienen la estructura (I) así como también una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos:



(I)

en donde:

A_1 y A_2 es N o C, con la condición que uno de A_1 o A_2 es N y uno de A_1 o A_2 es carbono,

R_1 y R_2 son hidrógeno, alquilo C1-C4, arilo, heteroarilo, -CN, -halógeno, -CF₃, -OR₄,

R_3 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 NR₇SO₂ NR₈,

y Y es -CO-, -O-, -SO₂-, -CH₂-, -CHOH- o -NR₆-, NR₇CONR₈ o NR₇SO₂ NR₈ 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.

Como se utiliza aquí a lo largo de la solicitud completa, los términos “un” y “una” se utilizan en el sentido que ellos significan “por lo menos un”, “por lo menos un primer”, “uno o más” o “una pluralidad” de los compuestos referenciados o etapas, a menos que el contexto dicte lo contrario. Más específicamente, “por lo menos un” y “uno o más” significan un número que es uno o mayor de uno, con una preferencia especial para uno, dos o tres.

El término “y/o” donde quiera que se utilice aquí incluye el significado de “y”, “o” y “todas o cualquier otra combinación de los elementos relacionados mediante dicho término”.

El término “cerca de” o “aproximadamente” como se utiliza aquí significa dentro del 20%, preferiblemente dentro del 10%, y más preferiblemente dentro del 5% de un valor o rango dado.

Como se utiliza aquí, el término “que comprende”, “que contiene” cuando se utiliza para definir productos, composiciones y métodos, está destinado a significar

que los productos, composiciones y métodos incluyen los compuestos referenciados o etapas, pero que no excluyen otros.

Como se utiliza aquí, el término "halógeno" como un grupo o parte de un grupo es genérico para flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "cicloalquilo" significa un carbociclo monocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente de 5 átomos de carbono. Ejemplos de radicales cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares.

El término "heterocicloalquilo" significa un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 14 miembros en el anillo, preferiblemente de 5 a 10 miembros en el anillo y más preferiblemente de 5 a 6 miembros en el anillo, que contiene uno o más heteroátomos miembros en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y que se sustituye opcionalmente con grupos funcionales R9 y/o R10. Ejemplos de heterocicloalquilo son pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

El término "arilo" incluye carbociclos aromáticos mono- y bicíclicos, opcionalmente sustituidos con grupos funcionales R9 y/o R10. Ejemplos de arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo.

El término "heteroarilo" significa un heterociclo mono- o bicíclico aromático que tiene de 5 a 10 miembros en el anillo, preferiblemente de 5 a 6 miembros en el anillo, que contiene uno o más heteroátomos miembros en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y que se sustituye opcionalmente con grupos

funcionales R9 y/o R10. Ejemplos de heteroarilo son piridina, indol, benzofurano, oxazol, triazol, pirimidina y similares.

R9/R10 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C1-C4, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -CN, -halógeno, -CF₃, =O, -OR₄, -NR₄R₅, -NR₄COR₅, -NR₄COOR₅, -(alquilo C1-C4)OR₄, -(alquilo C1-C4)NR₄R₅, -(alquilo C1-C4)NR₄COR₅, -(alquilo C1-C4)NR₄COOR₅, -COOH, COOR₄ con R₄ y R₅ como se definió anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales, debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos, y ellos por lo tanto pueden existir como un número de diastereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral. La invención incluye todos tales diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

Las formas de profármacos de los compuestos de la Fórmula I también son parte de la presente invención. Un profármaco puede ser un derivado farmacológicamente inactivo de una sustancia biológicamente activa (el "fármaco progenitor" o "molécula progenitora") que requiere transformación dentro del cuerpo con el fin de liberar el fármaco activo, y que tiene propiedades de suministro mejoradas sobre la molécula de fármaco progenitora. La transformación *in vivo* puede ser, por ejemplo, como el resultado de algún proceso metabólico, tal como hidrólisis química o enzimática de un éster carboxílico, fosfórico o de sulfato, o la reducción u oxidación de una funcionalidad susceptible.

(7)

El término "compuesto" aquí se relaciona en general con compuestos de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, forma de cristal, diastereómeros individuales o profármacos de los mismos.

Para uso de acuerdo con la invención, las siguientes características estructurales se prefieren actualmente, en cualquier combinación compatible, en los compuestos (I):

R1 es preferiblemente un arilo, más preferiblemente un fenilo.

R1 se sustituye preferiblemente con R9 y R10 en donde R9/R10 es alquilo C1-C4 (preferiblemente CH₃), halógeno (preferiblemente -Cl), o -OH.

R1 es preferiblemente un fenilo y se sustituye con R9 y R10 en las posiciones 2, 5 o 6.

R2 es preferiblemente hidrógeno o

R2 es preferiblemente alquilo C1-C4 (preferiblemente CH₃).

X es preferiblemente (CH₂)_aW(CH₂)_b cuando a es 0, b es 2, W es -O-.

Alternativamente X es preferiblemente (CH₂)_aW(CH₂)_bY(CH₂)_c cuando a es 0, b es 1 y c es 0, W es -O- y Y es -CO-.

Alternativamente X es preferiblemente $-\text{[(CH}_2\text{)}_a\text{W(CH}_2\text{)}_b\text{]}_m\text{-Z-[(CH}_2\text{)}_c\text{Y(CH}_2\text{)}_d\text{]}_n$ cuando 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.

R3 es preferiblemente un heterocicloalquilo, preferiblemente una pirrolidina.

R3 se sustituye preferiblemente con R9 en donde R9 es preferiblemente -COOH, -N[CH₃]₂ o -COOR₄ en donde R₄ es preferiblemente alquilo C1-C4.

Alternativamente R3 es preferiblemente un heteroarilo, preferiblemente una piridina.

Los compuestos de la invención incluyen aquellos de los Ejemplos aquí, en particular los siguientes, y su sal, hidrato, solvato:

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-hidroxi- fenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]- bencenosulfonamida

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

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

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

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

2-{3- [6- (2-Cloro -5-hidroxi- fenil)- [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 -fenoxi-fenilamino)- [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-hidroxi- fenil)- [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-hidroxi- fenil)- [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-hidroxifenil)- [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

De acuerdo con una modalidad, el compuesto de la invención es una sal del compuesto de la fórmula I.

De acuerdo con una modalidad preferida, los compuestos de la invención tienen una solubilidad en agua de más de 0,1 mg/ml en un rango de pH de 4-8, preferiblemente rango de pH de 5-7, tal como de más de aproximadamente 0,5 mg/ml en un rango de pH de 5-7, por ejemplo de más de aproximadamente 1 mg/ml en un rango de pH de 5-7.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de la invención tienen un color limitado, preferiblemente ellos son incoloros o amarillo pálido.

Los compuestos preferidos de la presente invención actúan principalmente sobre cinasa src y/o lyn

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de la invención sin inhibidores de cinasa src y/o lyn.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de la invención tienen un IC₅₀ hacia Src de menos de aproximadamente 15 nM, ventajosamente menos de aproximadamente 10 nM, más preferiblemente menos de aproximadamente 1 nM, ventajosamente menos de aproximadamente 0,9 nM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,5 nM.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de la invención tienen un IC₅₀ hacia Lyn de menos de aproximadamente 15 nM, ventajosamente menos de aproximadamente 11 nM, más preferiblemente menos de aproximadamente 4 nM,

ventajosamente menos de aproximadamente 3 nM, más preferiblemente menos de aproximadamente 1 nM.

De acuerdo con una modalidad, se proporcionan composiciones que incluyen uno o más compuestos de la Invención y un portador farmacéuticamente aceptable o medio acuoso.

Como se utiliza aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a portadores que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción no deseada cuando se administra a un animal, o humano, cuando sea apropiado. Como se utiliza aquí, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cualesquier disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes de retardo isotónicos y de absorción y similares. El uso de tales portadores para sustancias activas farmacéuticas es bien conocido en la técnica. Ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin. En una modalidad preferida, los compuestos de la invención se formulan de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para la administración a los ojos. Los ingredientes activos complementarios, tales como agente anti-inflamatorio, agente quimioterapéutico, agente antineoplásico, agente inmunomodulador, vacuna terapéutica basada en gen, producto de inmunoterapia, anticuerpo terapéutico y/o inhibidores de proteína cinasa también se pueden incorporar en las composiciones.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de la presente invención se formularán para la administración parenteral, por ejemplo, formulados para inyección a través de las rutas intravenosas, intramusculares, subcutáneas, o aún

intraperitoneales. La preparación de una composición acuosa que contiene un compuesto o compuestos de la Invención estará dentro de la experticia de aquellos versados en la técnica, a la luz de la presente descripción. Típicamente, se pueden preparar tales composiciones como inyectables, ya sea soluciones líquidas o suspensiones; también se pueden preparar las formas sólidas adecuadas que se utilizan para preparar soluciones o suspensiones luego de la adición de un líquido antes de la inyección; y también se pueden emulsificar las preparaciones.

De acuerdo con otra modalidad, los compuestos de la presente invención se formularán para administración tópica de los compuestos de la invención, especialmente para el tratamiento de trastornos oftálmicos. La preparación de una composición que contiene un compuesto o compuestos de la invención estarán dentro de la experticia de los expertos en la técnica, a la luz de la presente descripción. Típicamente, se pueden preparar tales composiciones para administración tópica como ungüento, gel o gotas para ojos. La composición oftálmica tópica puede ser adicionalmente una formulación de gel *in situ*. Tal una formulación comprende un agente de gelificación en una concentración efectiva para promover la gelificación luego de contacto con los ojos o con secreción lagrimal en el exterior de los ojos. Los agentes de gelificación adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros termofraguados tales como copolímeros de bloque de etilen diamina tetra- sustituida de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, poloxamina); policarbofilo; y polisacáridos tales como gellan, carragenina (por ejemplo, kapa-carragenina y iota- carragenina), quitosán y gomas de alginato. La frase "gelificante *in situ*" como se utiliza aquí abarca no solo líquidos de baja viscosidad que forman geles luego de contacto con los ojos o con secreción lagrimal en el exterior de los ojos, pero también líquidos más viscosos tales como

semi- líquido y geles tixotrópicos que exhiben sustancialmente viscosidad incrementada o rigidez de gel luego de administración a los ojos.

De acuerdo con otra modalidad, los compuestos de la presente invención se formularán para administración oral de los compuestos de la Invención. La preparación de una composición que contiene un compuesto o compuestos de la invención estará dentro de la experticia de los expertos en la técnica, a la luz de la presente descripción. Típicamente, se pueden preparar tales composiciones para administración oral como soluciones líquidas o suspensiones, comprimidos, cápsulas de liberación en el tiempo y otros sólidos para la administración oral.

De acuerdo con otra modalidad, los compuestos de la presente invención serán formulados para la administración intratumoral de los compuestos de la Invención. La preparación de una composición que contiene un compuesto o compuestos de la invención estará dentro de la experticia de los expertos en la técnica, a la luz de la presente descripción. Típicamente, se pueden preparar tales composiciones para la administración intratumoral como se describió anteriormente para las otras rutas de administración.

De acuerdo con otra modalidad, se formularán los compuestos de la presente invención para administración inhalada de los compuestos de la Invención. La preparación de una composición que contiene un compuesto o compuestos de la invención estará dentro de la experticia de aquellos versados en la técnica a la luz de la presente descripción. Típicamente, se pueden preparar tales composiciones para inhalación como se describió anteriormente para las otras rutas de administración.

De acuerdo con otra modalidad, los compuestos de la presente invención se combinarán con conservantes oftalmológicamente aceptables, mejoradores de viscosidad, mejoradores de penetración, amortiguadores, cloruro de sodio, y agua para formar una suspensión o solución oftálmica estéril, acuosa. Las formulaciones de solución oftálmica se pueden preparar al disolver un compuesto en un amortiguador acuoso isotónico fisiológicamente aceptable. Adicionalmente, la solución oftálmica puede incluir un tensoactivo oftalmológicamente aceptable para ayudar en la disolución del compuesto. Adicionalmente, la solución oftálmica puede contener un agente para incrementar la viscosidad, tal como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, povidona, o similares, para mejorar la retención de la formulación en el saco conjuntival. También se pueden utilizar agentes de gelificación, que incluyen, pero no se limitan a, goma gellan y xantano. Con el fin de preparar formulaciones de ungüento oftálmico estéril, el ingrediente activo se combina con un conservante en el vehículo apropiado, tal como, aceite mineral, lanolina líquida, o vaselina blanca. Los compuestos se formulan preferiblemente como suspensiones o soluciones oftálmicas tópicas, con un pH de aproximadamente 5 a 8, y más preferiblemente de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7.5. Los compuestos normalmente estarán contenidos en estas formulaciones en una cantidad de 0.001% a 5% en peso, pero preferiblemente en una cantidad de 0.025% a 2% en peso. Así, para la presentación tópica 1 a 2 gotas de estas formulaciones se podrían suministrar a la superficie de los ojos 1 a 4 veces por día de acuerdo con la discreción de un médico especialista.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar un trastorno que involucra la desregulación de la tirosina cinasa tal como trastorno asociado con la permeabilidad vascular incrementada o angiogenia, que incluye la administración

de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención a un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

Como se utiliza aquí, el término "tratamiento" o "tratar" abarca la profilaxis y/o terapia. De acuerdo con lo anterior las composiciones y métodos de la presente invención no se limitan a las aplicaciones terapéuticas y se pueden utilizar en profilaxis. Por lo tanto "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluye: (i) prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un sujeto que puede estar afligido con o predispuesto al estado, trastorno o afección pero aún no experimenta o exhibe síntomas clínicos subclínicos del estado, trastorno o afección, (ii) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos un síntoma clínico o subclínico de la misma, o (iii) aliviar la enfermedad, es decir originar la regresión del estado, trastorno o afección o por lo menos uno de sus síntomas clínicos y subclínicos.

Como se utiliza aquí, los términos "paciente" "sujeto en necesidad del mismo" significan cualquier animal; preferiblemente, el animal es un vertebrado; más particularmente un miembro de la especie mamífero e incluye, pero no se limita a, animales domésticos (por ejemplo vacas, cerdos, ovejas, caballos, perros y gatos), primates que incluyen humanos. Los términos "paciente" "sujeto en necesidad del mismo" están en una forma no limitados a un estado de enfermedad especial, esto abarca los pacientes que ya han desarrollado una enfermedad de interés y pacientes que no están enfermos.

27

Como se utiliza aquí, los términos “cantidad terapéuticamente efectiva” significa cualquier cantidad del compuesto o composición que puede provocar la respuesta biológica de un tejido, animal, o humano, células, órgano.

De acuerdo con una modalidad, el dicho trastorno que involucra la desregulación de la tirosina cinasa es un trastorno asociado con la permeabilidad vascular incrementada.

De acuerdo con otra modalidad, el dicho trastorno que involucra la desregulación de la tirosina cinasa es un trastorno asociado con angiogenia.

En la modalidad preferida, el trastorno que involucra la desregulación de la tirosina cinasa es un trastorno asociado con una desregulación de la cinasa src y/o lyn.

De acuerdo con una modalidad, el dicho trastorno que involucra la desregulación de la tirosina cinasa se selecciona del grupo que consiste de infarto del miocardio, apoplejía, falla cardiaca congestiva, una isquemia o lesión por reperfusión, trauma, cáncer, edema, artritis o otras artropatías, retinopatía o enfermedad vitreorretiniana, retinopatía diabética, edema macular, que incluye edema macular diabético, degeneración macular, glaucoma, enfermedad autoinmune, síndrome de filtración vascular, enfermedad inflamatoria, edema, rechazo de trasplante, quemaduras, o síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS).

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar un trastorno oftálmico asociado con la permeabilidad vascular incrementada, que incluye la

administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención a un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar un sujeto que tiene o está en riesgo de tener cáncer que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención tratando de este modo al sujeto.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar un sujeto que tiene o está en riesgo de tener edema y/o angiogenia que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, tratando de este modo al sujeto

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar un sujeto que tiene o está en riesgo de tener degeneración macular que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, tratando de este modo al sujeto.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar un sujeto que tiene o está en riesgo de tener retinopatía diabética que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, tratando de este modo al sujeto.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar un sujeto que tiene o está en riesgo de tener edema macular, que incluye edema macular diabético, que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, tratando de este modo al sujeto.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar un sujeto que tiene o está en riesgo de tener glaucoma que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, tratando de este modo al sujeto.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar un sujeto que tiene o está en riesgo de tener retinopatía que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, tratando de este modo al sujeto

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar un sujeto que tiene o está en riesgo de tener enfermedad vitreorretiniana que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, tratando de este modo al sujeto.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar un sujeto que tiene o está en riesgo de tener enfermedad inflamatoria, que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, tratando de este modo al sujeto,

En aún otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar un trastorno, que incluye un trastorno oftálmico y cáncer, asociado con la permeabilidad vascular deteriorada que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención en combinación con un agente anti- inflamatorio, agente quimioterapéutico, agente antitumoral, agente inmunomodulador, vacuna terapéutica basada en gen,

producto de inmunoterapia, anticuerpo terapéutico y/o un inhibidor de cinasa, a un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

La administración de los compuestos de la invención, especialmente para aplicaciones oftálmicas, es preferiblemente mediante administración tópica. Sin embargo, la invención no se limita a suministro tópico en el que también se incluye por ejemplo inyección intraocular y periocular, suministro sistémico (por ejemplo ruta oral u otra ruta parenteral tal como por ejemplo administraciones subcutáneas, intramusculares, intravenosas) o suministro intratumoral.

En aún otra modalidad, se proporcionan métodos para suministrar un compuesto de la invención a la parte posterior de los ojos, el método incluye preparar una composición que incluye una cantidad farmacéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la invención y suministrar dicha composición a los ojos de un sujeto en necesidad de tal suministro.

En aún otra modalidad, se proporcionan métodos para suministrar un compuesto de la invención intratumoralmente, el método incluye preparar una composición que incluye una cantidad farmacéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la invención y suministrar dicha composición al tumor de un sujeto en necesidad de tal suministro.

Para preparar una composición de la invención, y más específicamente una composición oftálmica o composición antitumoral, una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención se coloca en un vehículo como se conoce en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones oftálmicas tópicas que contienen esteroides se describen en la US 5,041,434, mientras que las

formulaciones oftálmicas de liberación sostenida de un fármaco oftálmico y un polímero de alto peso molecular para formar un gel altamente viscoso se han descrito en la US 4,271,143 y US 4,407,792. Adicionalmente la GB 2007091 describe una composición oftálmica en la forma de un gel que comprende una solución acuosa de un polímero de carboxivinilo, una sustancia básica soluble en agua y un fármaco oftálmico. Alternativamente, la US 4,615,697, describe una composición de liberación controlada y método de uso con base en un bioadhesivo y un agente de tratamiento, tal como un agente anti- inflamatorio.

La cantidad de los compuestos de la invención que se administran y su concentración en las composiciones utilizadas en el método de la invención dependen del agente de disolución seleccionado, sistema o dispositivo de suministro, condición clínica del paciente, efectos secundarios y estabilidad del compuesto dentro de la composición. Así, el médico emplea la preparación apropiada que contiene la concentración apropiada de los compuestos de la invención y selecciona la cantidad de formulación administrada, dependiendo de la experiencia clínica con un paciente dado o con tipos similares de pacientes.

En otra modalidad, se proporcionan procesos para hacer uno o más compuestos de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, forma de cristal sal y diastereómeros individuales de los mismos

Hay rutas sintéticas múltiples para la preparación de los compuestos de la invención, pero todos se basan en la química conocida por los químicos orgánicos sintéticos. Así, se pueden sintetizar los compuestos representados por la Fórmula I de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía y que son bien conocidos por un experto en la técnica. Las fuentes de la bibliografía típica son

"Advanced organic chemistry", 4ª Edición (Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2ª Edición (Wiley), R. C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2ª Edición (Pergamon), A. R. Katritzky), artículos de revisión tales como los encontrados en "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", o las fuentes de bibliografía principales identificadas mediante las búsquedas de bibliografía estándar en línea o de fuentes secundarias tales como "Chemical Abstracts" o "Beilstein". Se pueden sintetizar los compuestos de la invención mediante métodos análogos a aquellos ejemplificados en los Ejemplos aquí para ciertos compuestos representativos. Utilizando los procedimientos descritos en la sección de Ejemplos, y los procedimientos bien conocidos, un experto en la técnica puede preparar los compuestos descritos aquí.

En otra modalidad, se proporciona un equipo que incluye material de empaque y una composición contenida dentro del material de empaque, en donde el material de empaque incluye una etiqueta que indica que se puede utilizar la composición para el tratamiento de trastornos asociados con la permeabilidad vascular deteriorada y en donde la composición incluye uno o más compuestos de la Invención.

En otra modalidad, se proporciona un equipo que incluye material de empaque y una composición contenida dentro del material de empaque, en donde el material de empaque incluye una etiqueta que indica que la composición se puede utilizar para tratamiento de trastornos asociados con la permeabilidad vascular deteriorada y seleccionados de infarto del miocardio, apoplejía, falla cardíaca congestiva, una isquemia o lesión por reperfusión, cáncer, artritis u otras artropatías, retinopatía o enfermedad vitreorretiniana, degeneración macular, enfermedad autoinmune, síndrome de filtración vascular, enfermedad inflamatoria,

edema, rechazo de trasplante, quemadura, o síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) y en donde la composición incluye uno o más compuestos de la Invención.

En una modalidad preferida, se proporciona un equipo que incluye material de empaque y una composición contenida dentro del material de empaque, en donde el material de empaque incluye una etiqueta que indica que la composición se puede utilizar para tratamiento de trastornos oftálmicos asociado con la permeabilidad vascular deteriorada y en donde

La composición incluye uno o más compuestos de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, sal en forma de cristal y diastereómeros individuales de los mismos.

Aquellos expertos en la técnica apreciarán que la invención descrita aquí es susceptible a variaciones y modificaciones diferentes de aquellas específicamente descritas. La invención incluye todas tales variaciones y modificaciones. La invención también incluye todas las etapas, características, formulaciones y compuestos referidos a o indicados en la especificación, individualmente o colectivamente y todas y cualesquier combinaciones o cualesquier dos o más de las etapas o características

Cada documento, referencia, solicitud de patente o patente citada en este texto se incorpora expresamente aquí en su totalidad mediante referencia, lo que significa que se debe leer y considerar por el lector como parte de este texto. El documento, referencia, solicitud de patente o patente citada en este texto no se repite en este texto es solamente por razones de precisión.

La presente invención no se limita en alcance por las modalidades específicas descritas aquí, que solo se destinan para el propósito de ejemplificación. Los productos funcionalmente equivalentes, formulaciones y métodos están claramente dentro del alcance de la invención como se describe aquí.

La invención descrita aquí puede incluir uno o más rango de valores (por ejemplo tamaño, concentración etc.). Se entenderá que un rango de valores incluye todos los valores dentro del rango, que incluye los valores que definen el rango, y los valores adyacentes al rango que llevan al mismo o sustancialmente al mismo resultado como los valores inmediatamente adyacentes a ese valor que define el límite del rango.

Se dan los siguientes ejemplos para ilustrar la preparación de los compuestos que son el objeto de esta invención pero no se deben interpretar que implican cualesquier limitaciones a las reivindicaciones. El espectro de resonancia magnética de protón de cada compuesto de los Ejemplos es consistente con la estructura asignada.

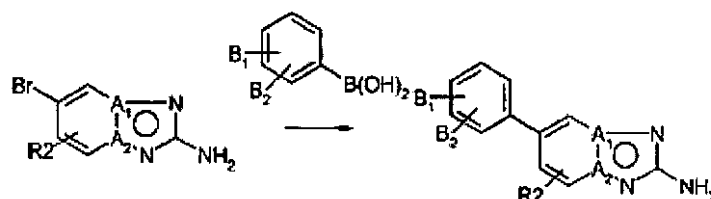
EJEMPLOS

1 - SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA GENERAL (I)

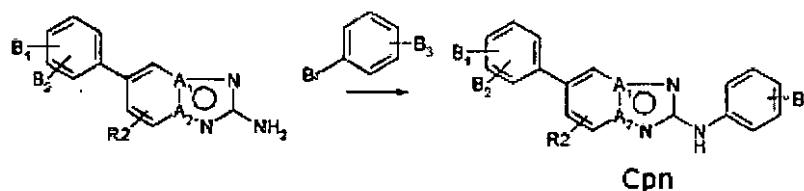
1.1. Método general

Etapas A - Acoplamiento de 7-Bromo-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamina o 6-Bromo-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamina a 1 eq. de ácido B1,

B2-fenil borónico opcionalmente sustituido en un disolvente polar a -100 a 300° C, más preferiblemente 50-150° C



Etapas B - Acoplamiento de bromo-fenil 3 o 4-sustituido a 1 eq. de B1, B2-7 o 6-fenil-- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-2- ilamina en un disolvente polar a -100° C a 300° C, más preferiblemente 50-150° C



Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación, se preparan mediante métodos como se describe en los ejemplos o mediante métodos conocidos per se, como se describe en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar, tal como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York), para ser precisos bajo condiciones de reacción que son conocidas y son adecuadas para las dichas reacciones. También se puede hacer uso aquí de las variantes que se conocen per se, pero no se mencionan aquí en más detalle.

Los materiales de partida para el proceso reivindicado, si se desea, también se pueden formar in situ al no aislarlo de la mezcla de reacción, pero inmediatamente convertirlo adicionalmente en los compuestos de la fórmula I. Por otro lado, es posible llevar a cabo la reacción en forma de etapa.

Preferiblemente, la reacción de los compuestos se lleva a cabo en la presencia de un disolvente adecuado, que es preferiblemente inerte bajo las condiciones de reacción respectivas. Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorinados, tales como tricloretileno, 1,2- dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n- propanol, n-butanol o terc- butanol; éteres, tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como etilenglicol monometilo o éter de monoetilo o éter etilenglicol dimetilo (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metil pirrolidinona (NMP); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); compuestos de nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de los dichos disolventes o mezclas con agua. Se prefieren en general los disolventes polares. Ejemplos para disolventes polares adecuados son hidrocarburos clorinados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Se prefieren más las amidas, especialmente dimetilformamida (DMF).

Como se mencionó anteriormente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100°C y 300°C , dependiendo de la etapa de reacción y las condiciones utilizadas.

Los tiempos de reacción están generalmente en el rango entre algunos minutos y varios días, dependiendo de la reactividad de los compuestos respectivos y las condiciones de reacción respectivas. Los tiempos de reacción adecuados se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica,

por ejemplo el monitoreo de la reacción. Con base en las temperaturas de reacción dadas anteriormente, los tiempos de reacción adecuados están en el rango entre 10 min y 48 hrs.

Cada etapa de reacción descrita aquí se puede seguir opcionalmente por uno o más procedimientos de trabajos y/o procedimientos de aislamiento. Tales procedimientos adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo de las obras estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) Ejemplos para tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a evaporación de disolvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía mediante HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado en vacío y/o temperatura elevada.

Lista de Abreviaturas y Acrónimos:

AcOH ácido acético, anh anhidro, atm atmósfera(s), BOC terc-butoxicarbonilo CDI 1,1'-carbonil diimidazol, conc. concentrado, d día(s), Desc. descomposición, DMAC NN-dimetilacetamida, DMPU 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, DMF NN-dimetilformamida, DMSO dimetilsulfóxido, DPPA azida de difenilfosforilo, EDCI 1-(3-dimetilaminopropil) -3-etilcarbodiimida, EtOAc acetato de etilo, EtOH etanol (100%), Et₂O éter de dietilo, Et₃N trietilamina, h hora (s), MeOH metanol, pet. éter, éter de petróleo (rango de ebullición 30-60° C), temp, temperatura, THF tetrahydrofurano, TFA trifluoroAcOH, Tf trifluorometanosulfonilo.

Se pueden preparar los compuestos de la fórmula general I de la presente invención de acuerdo con los procedimientos de las siguientes etapas A y B anteriormente descritas y los ejemplos. En todos los métodos preparativos, todo el material de partida se conoce o se puede preparar fácilmente a partir de materiales de partida conocidos.

1.2. Intermedios

En todos los métodos preparativos, todo el material de partida se conoce o se puede preparar fácilmente a partir de los materiales de partida conocidos por los siguientes métodos generales; Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación, se preparan mediante métodos como se describe en los ejemplos o mediante métodos conocidos per se, como se describe en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar, tal como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York), para ser precisos bajo condiciones de reacción que son conocidas y son adecuadas para las dichas reacciones. También se puede hacer uso aquí de las variantes que se conocen per se, pero no se mencionan aquí en más detalle.

Los materiales de partida para el proceso reivindicado, si se desea, también se pueden formar in situ al no aislarlo de la mezcla de reacción, pero inmediatamente convertirlo adicionalmente en los compuestos de la fórmula I. Por otro lado, es posible llevar a cabo la reacción en forma de etapa.

Preferiblemente, la reacción de los compuestos se lleva a cabo en la presencia de un disolvente adecuado, que es preferiblemente inerte bajo las

condiciones de reacción respectivas. Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorinados, tales como tricloretileno, 1,2- dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n- propanol, n-butanol o terc- butanol; éteres, tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como etilenglicol monometilo o éter de monoetilo o éter etilenglicol dimetilo (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metil pirrolidinona (NMP); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); compuestos de nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de los dichos disolventes o mezclas con agua. Se prefieren en general los disolventes polares. Ejemplos para disolventes polares adecuados son hidrocarburos clorinados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Se prefieren más las amidas, especialmente dimetilformamida (DMF).

Como se mencionó anteriormente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100°C y 300°C , dependiendo de la etapa de reacción y las condiciones utilizadas.

Los tiempos de reacción están generalmente en el rango entre algunos minutos y varios días, dependiendo de la reactividad de los compuestos respectivos y las condiciones de reacción respectivas. Los tiempos de reacción adecuados se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo el monitoreo de la reacción. Con base en las temperaturas de

reacción dadas anteriormente, los tiempos de reacción adecuados están en el rango entre 10 min y 48 hrs.

Cada etapa de reacción descrita aquí se puede seguir opcionalmente por uno o más procedimientos de trabajos y/o procedimientos de aislamiento. Tales procedimientos adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo de las obras estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) Ejemplos para tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a evaporación de disolvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía mediante HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado en vacío y/o temperatura elevada.

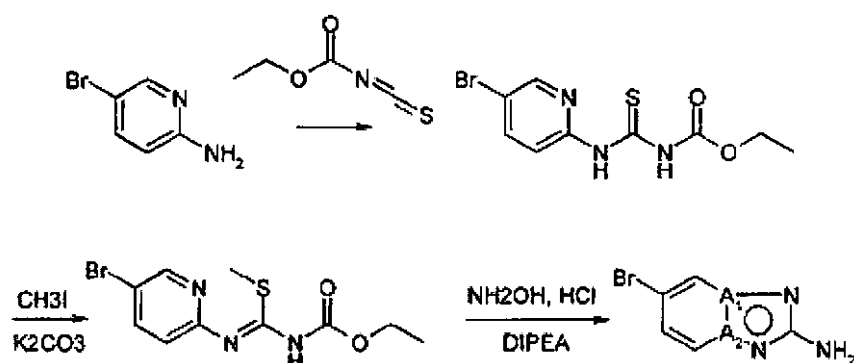
Lista de Abreviaturas y Acrónimos:

AcOH ácido acético, anh anhidro, atm atmósfera(s), BOC terc-butoxicarbonilo CDI 1,1'-carbonil diimidazol, conc. concentrado, d día(s), Desc. descomposición, DMAC NN-dimetilacetamida, DMPU 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona, DMF NN-dimetilformamida, DMSO dimetilsulfóxido, DPPA azida de difenilfosforilo, EDCI 1-(3-dimetilaminopropil) -3-etilcarbodiimida, EtOAc acetato de etilo, EtOH etanol (100%), Et₂O éter de dietilo, Et₃N trietilamina, h hora (s), MeOH metanol, pet. éter, éter de petróleo (rango de ebullición 30-60° C), temp, temperatura, THF tetrahydrofurano, TFA trifluoroAcOH, Tf trifluorometanosulfonilo.

Se pueden preparar los compuestos de la fórmula general I de la presente invención de acuerdo con los procedimientos de las siguientes etapas A y B anteriormente descritas y los ejemplos. En todos los métodos preparativos, todo el material de partida se conoce o se puede preparar fácilmente a partir de materiales de partida conocidos.

1.2. Intermedios

En todos los métodos preparativos, todo el material de partida se conoce o se puede preparar fácilmente a partir de los materiales de partida conocidos por los siguientes métodos generales;

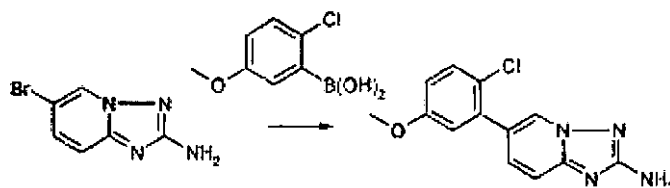


Se pueden preparar los compuestos mediante el método general, siguiendo los procedimientos descritos en la WO 2007/095588 (Novartis).

Síntesis del intermedio 1: 6-(2-Cloro -5- metoxi-fenil)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamina

A una solución de ácido 2-Cloro -5-metoxi- fenilborónico (3.38 g, 22.5 mmol, 1.5 eq.), 6- Bromo-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2 -ilamina (3.2 g, 15 mmol, 1 eq.) y NA₂CO₃ (6.36 g, 60 mmol, 4 eq.) en una mezcla de 40 ml de DMF/10 ml de EtOH/10 ml de H₂O, se agrega 1.733 g (1.5 mmol, 0.1 eq.) de tetrakis

(trifenilfosfina) paladio. La reacción se somete a reflujo durante 2 horas bajo argón. Luego se enfría a temperatura ambiente y el producto se precipita mediante agua, se filtra, se enjuaga con agua, éter y pentano para dar un polvo amarillo pálido (3.21 g, 13 mmol, 90% de rendimiento).



El Intermedio 2: 7-(2-Cloro -5-metoxi-fenil)- [1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-2-ilamina se ha sintetizado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 1 partiendo de 7-Bromo -[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2- ilamina.

Síntesis del intermedio 3: 3-(2-Amino- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin- 6-il)-4-cloro-fenol

A una suspensión de 5.560 g (20.24 mmol, 1 eq.) de 6-(2-Cloro -5-metoxi-fenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2- ilamina en 90 ml de diclorometano enfriado a 0° C se agrega cuidadosamente 60 ml de una solución 1M de BBr₃ 1M. La solución se agita durante 2 hrs. Luego se ajusta el pH a pH 8 al agregar una solución saturada de NaHCO₃. El producto precipitado se filtra y se lava con éter y se seca para dar 4.856 g (19 mmol, 92%) de un polvo blanco.

El Intermedio 4: 3-(2-Amino- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-7-il)-4- cloro-fenol se ha sintetizado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 3 partiendo de 7-(2-Cloro -5- metoxi-fenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamina.

INTERMEDIOS	B1	B2	R2	A1	A2	LC/MS
-------------	----	----	----	----	----	-------

Intermedio 1	2-Cl	5-OCH ₃	H	N	C	M + 1 = 274.9
Intermedio 2	2-Cl	5-OCH ₃	H	C	N	M + 1 = 274.9
Intermedio 3	2-Cl	5-OH	H	N	C	M + 1 = 260.9
Intermedio 4	2-Cl	5-OH	H	C	N	M + 1 = 260.9

1.3. Compuestos de la Invención

Síntesis del compuesto de la Invención No. 5

A 54 mg (0.06 mmol, 0.03 eq.) de Pd₂(dba)₃, 18 mg (0.04 mmol, 0.02 eq.) de 5- (Di-terc- butil- fosfanil)-1',3',5'-trifenil- 1'-H-[1,4'] bipirazolilo y 265 mg (4.73 mmol, 2.15 eq.) de KOH, se agrega 3 ml de tercamilacohol y 400 µl de agua y la suspensión se agita durante 10 minutos. Luego se agregan 573 mg (2.20 mmol, 1 eq.) de 6-(2-Cloro -5- metoxi-fenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2- ilamina y 713 mg (2.64 mmol, 1.2 eq.) de 1-[2-(4-Bromo -fenoxi) -etil]- pirrolidina, seguido por otros 3 ml de tercamil alcohol y 400 µl de agua y la mezcla se agita a 80° C bajo argón durante 3 horas. El compuesto se extrae mediante 3 veces con acetato de etilo, se lava con solución salina. Las capas orgánicas luego se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. El compuesto luego se disuelve en metanol y se agrega HCl 1M en éter. El compuesto precipitado luego se filtra, se lava con acetato de etilo y éter para dar 549 mg (1.13 mmol, 51%) de un polvo blanco.

Se puede comprar 1-[2-(4-Bromo -fenoxi)-etil]- pirrolidina de Sigma- Aldrich. Se pueden obtener sintéticamente otros derivados utilizando métodos clásicos de síntesis orgánica.

También se pueden purificar algunos de los compuestos mediante HPLC preparativo. Hemos utilizado un Agilent serie 1200 semi-prep con detector UV que monitorea a 254 nm. Se purifican los compuestos sobre una columna ZORBAX, SB-C18 (21,2 mm x 100 mm, 5 µm). El gradiente se desarrolla típicamente utilizando una gradiente de H₂O/Acetonitrilo (de un rango que parte de 5 a 50% de agua a 95% de acetonitrilo) a un índice de flujo de 50 ml/ mn durante 15 min.

Se hacen los siguientes compuestos de la invención en una forma similar como se describió anteriormente:

Ejemplos	Nombre	MS RMN (200 MHz, DMSOd6)
compuesto 5	4-Cloro -3- {2-[4-2-pirrolidin-1-il- etoxi]-fenilamino] - [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il)- fenol, clorhidrato	M + 1 = 450.1 RMN: 10.89 (bb, 1H); 9.58 (bb, 1H); 8.84 (t, 1H); 7.62 (m, 4H); 7.38 (d, 1H); 6.84-7.01 (m, 4H); 4.31 (t, 2H); 3.55 (m, 4H); 3.10 (m, 2H); 2.17- 1.74 (m, 4H)
compuesto 6	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	M + 1 = 507.1
compuesto 7	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	M + 1 = 518.1 RMN: 9.95 (bb, 1H, OH); 9.51 (s, 1H, NH); 8.82 (t, 1H); 7.64 (d, 2H); 7.58 (d, 2H); 7.46 (d, 2H); 7.38 (d, 1H); 6.87 (m, 2H); 3.75 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 3.28 (m, 4H); 2.52 (m, 4H); 1.67 (m, 4H)
compuesto 8	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	M + 1 = 508.0 RMN: 9.95 (bb, 1H, OH); 9.44 (s, 1H, NH); 8.82 (s, 1H); 7.58 (m, 4H); 7.38 (d, 1H); 6.87 (m, 4H); 4.70 (s, 2H); 4.27 (m, 1H); 3.59 (m, 2H); 2.17-1.90 (m, 4H)
compuesto 9	4-Cloro -3-{8-metil-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi) fenilamino] -	M +1 =464.1 RMN: 10.86 (bb, 1H); 9.58 (bb, 1H); 8.64(s, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.42 (s, 1H);

45

	[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-6-il} fenol, clorhidrato	7.36 (d, 1H); 6.83-7.00 (m, 4H); 4.30 (t, 2H); 3.55 (m, 4H); 3.10 (m, 2H); 2.17-1.77 (m, 4H)
compuesto 10	4-Cloro -3- {2-[4(2-pirrolidin-1-iletoxi) - fenilamino] - [1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il} fenol, clorhidrato	M + 1 = 450.1 RMN: 10.92 (bb, 1H, OH); 9.64 (bb, 1H, NH); 8.81 (d, 1H); 7.64 (d, 2H); 7.55 (s, 1H); 7.38 (d, 1H); 6.86-7.10 (m, 5H); 4.32 (t, 2H); 3.55 (m, 4H); 3.10 (m, 2H); 1.96 (m, 4H)
compuesto 11	4-Cloro -3- {2-[4- (2-morfolin-4-il- etoxi)- fenilamino] - 1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol	M +1= 466.1 RMN: 9.95 (s, 1H); 9.45 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 7.63 (m, 4H); 7.40 (d, 1H); 6.90 (m, 4H); 4.05 (t, 2H); 3.58 (m, 4H); 2.68 (t, 2H); 2.504 (m, 4H)
compuesto 12	4-Cloro -3- {2-[3- (2-morfolin-4-il- etoxi)- fenilamino]- [1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-6-il}- fenol	M +1= 466.1 RMN: 9.95 (s, 1H); 9.67 (s, 1H); 8.89 (s, 1H); 7.63 (s, 2H); 7.41 (m, 2H); 7.23 (m, 2H); 6.87 (m, 2H); 6.50 (d, 1H); 4.07 (t, 2H); 3.59 (t, 4H); 2.70 (t, 2H); 2.50 (m, 4H)
compuesto 13	4-Cloro -3- [2-(3- pirazol-1-il-fenilamino)-([1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-6-il)- fenol-	M +1= 403.1 RMN: 9.95 (m, 2H); 8.91 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.69 (m, 4H); 7.37 (m, 3H); 6.89 (m, 2H); 6.55 (s, 1H)
compuesto 14	4-Cloro -3- {2-[4- (2-dimetilamino -etoxi)- (fenilamino) - [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol	M +1= 424.1 RMN: 9.96 (s, 1H); 9.43 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 7.60 (s, 4H); 7.38 (d, 1H); 6.88 (m, 4H); 3.99 (t, 2H); 2.59 (t, 2H); 2.21 (s, 6H)
compuesto 15	4-Cloro -3- {2-[3-(2-dimetilamino -etoxi)- fenilamino] - [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol	M +1= 424.1 RMN: 9.65 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 7.60 (s, 2H); 7.41 (m, 1H); 7.23 (m, 3H); 6.84 (m, 2H); 6.46 (d, 1H); 4.02 (t, 2H); 2.62 (t, 2H); 2.19 (s, 6H)
compuesto 16	4-Cloro -3- {2-[3- (2-pirrolidin-1-il- etoxi)- fenilamino] - [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il}- fenol	M +1= 450.1 RMN: 10.01 (s, 1H); 9.68 (s, 1H); 8.90 (s, 2H); 7.64 (m, 1H); 7.43 (m, 2H); 7.23 (m, 2H); 6.89 (m, 2H); 6.49 (d, 1H); 4.07 (t, 2H); 2.81 (t, 2H); 2.51 (m, 4H); 1.71 (m, 4H)
compuesto 17	4-Cloro -3- [2-(4-hidroximetil- fenilamino)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il)- fenol-	M +1= 367.0 RMN: 8.47 (s, 1H); 7.50 (s, 1H); 6.51 (d, 2H); 6.38 (s, 2H); 6.06 (d, 2H); 5.85 (d, 1H); 5.31 (m, 2H); 3.25 (s, 2H)
compuesto	4-Cloro -3- [2-(3-	M +1= 367.0

Cf

18	hidroximetil-fenilamino)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il]- fenol	
compuesto 19	4-[6- (2-Cloro -5-hidroxi- fenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino] - bencenosulfonamida	M +1= 416.0
compuesto 20	4-Cloro -3- {2-[4- (2- hidroxi-etoxi)- fenilamino] - [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il]- fenol	M +1= 397.1
compuesto 21	1-{4-[6- (2-Cloro - 5- hidroxi- fenil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-ilamino] -fenil)- limidazolidin-2 - ona	M +1= 421.1 RMN: 9.51 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 7.61 (m, 4H); 7.46 (d, 2H); 7.34 (d, 1H); 6.83 (m, 3H); 4.00 (t, 1H); 3.82 (t, 2H); 3.69 (t, 1H)
compuesto 22	3- [6- (2-Cloro -5-hidroxi- fenil) -[1,2,4]triazolo [1,5- a] piridin-2-ilamino] - bencenosulfonamida-	M +1= 416.0
compuesto 23	2-{4-[6- (2-Cloro - 5- hidroxi- fenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2- ilamino] -fenoxi}- acetamida	M +1= 410.1
compuesto 24	2-{3- [6- (2-Cloro - 5- hidroxi- fenil)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino] - fenoxi}- acetamida	M +1= 410.1
compuesto 25	4-Cloro -3- [2-(4- trifluorometoxi- fenilamino)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il]- fenol	M +1= 421.0 RMN: 10.00 (s, 2H); 8.90 (s, 1H); 7.81 (d, 2H); 7.65 (s, 2H); 7.36 (m, 3H); 6.87 (m, 2H)
compuesto 26	4-Cloro -3- [2-(4- fenoxi- fenilamino)- [1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-6-yl]- fenol	M +1= 429.1 RMN: 9.94 (s, 1H); 9.71 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 7.74 (d, 2H); 7.61 (s, 2H); 7.34 (m, 4H); 7.00 (m, 6H)
compuesto 27	4-Cloro -3- [2-(4- metanosulfonil- fenilamino)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il]- fenol	M +1= 415.0

compuesto 28	3- [2-(4-Benciloxi- fenilamino)- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il]-4-cloro - fenol	M + 1 = 443.1
compuesto 29	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	M + 1 = 518.3
compuesto 30	Ácido 5-[6- (2-Cloro -5- hidroxi-fenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2- ilamino] -benzofuran-2- carboxílico	M + 1 = 421.0
compuesto 31	1-{4-[6- (2-Cloro - 5- hidroxi- fenil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-ilamino] -fenil}- 3-metil- imidazolidin-2- ona	M + 1 = 435.1
compuesto 32	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	M + 1 = 479.1
compuesto 33	4-[6- (2-Cloro -5- hidroxi- fenil)- [1,2,4]triazolo [1,5- a] piridin-2-ilamino]- bencenosulfonil- etilurea	M + 1 = 487.1
compuesto 34	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	M + 1 = 493.2
compuesto 35	(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	M + 1 = 526.1
compuesto 36	1-{4-[6- (2-Cloro -5- hidroxi- fenil)-	M + 1 = 492.2

	[1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino] -fenil)- 3-(2-pirrolidin-1-il- etil)- urea	
compuesto 37	4-Cloro -3- {2-[4- (2- piperazin-1-il- etoxi)- fenilamino]- [1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-6-il)- fenol	M+ 1 =465.1

2 – ANÁLISIS DE SOLUBILIDAD DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Se determina la solubilidad de los compuestos en medio acuoso utilizando los siguientes procedimientos.

Se agrega dos mg (2 mg) del Compuesto a 200 µl de solución de amortiguador (ácido acético/KOH) a pH 5. La solución luego se agita durante 24 h a temperatura ambiente y luego se centrifuga a 10 min a 16,000 rpm. Se analizan los sobrenadantes correspondientes mediante HPLC y detección UV. El cálculo de la concentración de un Compuesto dado se realiza al reportar el área bajo la pendiente experimental en una pendiente de calibración obtenida de forma separada utilizando el compuesto solubilizado en DMSO a diferentes concentraciones.

Los compuestos probados son:

El compuesto de referencia en los siguientes es como se describe en la WO 2005096784 (compuesto CL)

49

Compuesto n°	Solubilidad (pH 5) en %	Solubilidad (pH 5) en mg/ml	Color
Referencia	<0.001	<0.01	Rojo brillante
5	0.3	5.4	Incoloro
6	0.1	0.9	Incoloro
7	0.022	0.22	Incoloro
9	0.1	1	Incoloro
10	0.2	2	Incoloro
12	0.02	0.2	Incoloro
14	>1	>10	Incoloro
15	0.07	0.7	Incoloro
16	0.01	0.1	Incoloro

3 – MEDICIÓN DE LAS CONSTANTES DE INHIBICIÓN de los compuestos de la Invención

Los experimentos de detección sistemática y establecimiento de perfiles descritos aquí se realizan utilizando tecnología LabChip™ propiedad de Caliper Life Sciences'. Los instrumentos Caliper LC3000 y EZ Reader II se utilizan ampliamente a lo largo del proceso de descubrimiento de fármacos para desarrollo de ensayo, detección sistemática primaria, detección sistemática de selectividad, generación de Conexiones de Estructura -Actividad (SARs) y estudios de Mecanismo de Acción (MOA). La tecnología LabChip™ es particularmente bien adecuada para 'objetivos' enzimáticos tales como cinasas, proteasas, fosfatasas, histona deacetilasas (HDAC), fosfodiesterasas (PDE), y acil- transferasas. La clave benéfica de la tecnología es la separación y medida directa de sustratos y productos, que permiten mayores relaciones de señal a ruido y pocos resultados positivos/ negativos. Esta medida directa también permite la identificación y eliminación de las actividades enzimáticas que no se asocian con la reacción de la cinasa de interés.

General:

El ensayo de cinasa de cambio de movilidad de incubación de chip inactivo utiliza un chip microfluídico para medir la conversión de un sustrato de péptido fluorescente a un producto fosforilado. La mezcla de reacción, de un pozo de placa de microtítulo, se introduce a través de un succionador capilar en el chip, donde el sustrato no fosforilado y producto fosforilado se separan mediante electrofóresis y se detecta a través de la fluorescencia inducida por láser. La firma de la señal de fluorescencia durante el tiempo revela el grado de la reacción. El producto fosforilado migra a través del chip más rápido que el sustrato no fosforilado, y las señales de las dos formas del péptido aparecen como distintos picos. El de análisis de datos Caliper (HTSWA) determina la altura del pico, de la cual se calcula la relación del producto a la suma de pico $P/(P + S)$ y el porcentaje (%) de conversión. Este valor se utiliza para comparar los pozos del compuesto con los pozos de control presentes en la placa, y de esta manera determinar el % de los valores de inhibición para el compuesto. La fórmula utilizada para calcular el % de inhibición es como sigue, donde $C_{100\%}$ es el % promedio de la conversión del 100% de los pozos de actividad y $C_{0\%}$, es el % promedio de la conversión del 0% de pozos de actividad:

$$(1 - (\% \text{ de conversión de muestra} - C_{0\%}) / (C_{100\%} - C_{0\%})) * 100$$

Específico:**Ensayos Src y Lyn LC3000**

Se disuelven los compuestos en 100% de DMSO y se diluyen a 25X la concentración de cribado deseada final. Se realizan diluciones seriales para obtener las concentraciones especificadas para estudios particulares. Se transfiere un μl de cada concentración, en duplicado, a una placa de microtítulo Greiner de

384 pozos. Generalmente, 12 μ L de amortiguador de enzima que contiene cinasa purificada (varios proveedores), 100 mM de HEPES, pH 7.5, 1 mM de DTT (Calbiochem, 2333153), 10 mM de $MgCl_2$ (Sigma, M-1028) o 10 mM de $MnCl_2$ (Sigma, M-1787) (ensayo específico), y 0.002% de Brij-35 (Sigma, B4184) se agrega a cada pozo. Se permite que el compuesto y la enzima se preincuben durante 15 minutos. 12 μ L de péptido/ amortiguador ATP que contiene 100 mM de HEPES, pH 7.5, luego se agrega 1.5 μ M de péptido etiquetado con fluoresceína (específico a la cinasa de interés), ATP (a K_M evidente, Sigma, A9187), y 0.002% de Brij-35 a cada pozo para iniciar la reacción. Generalmente, las reacciones se incuban durante 1 - 1.5 horas a temperatura ambiente para obtener la conversión adecuada (15-40%) del péptido para el producto fosforilado en el rango lineal de la reacción. Las reacciones se terminan con la adición de 45 μ L del Amortiguador de Parada (que contiene 20 mM de EDTA). Las placas luego se leen en el LabChip 3000 utilizando un succionador 12 LabChip. Se obtienen el % de los valores de conversión y los valores de % inhibición como se describe y se generan las curvas IC_{50} de los compuestos utilizando Graphpad Prism Version 4 o 5.01. Se utiliza un ajuste de curva no lineal utilizando una respuesta de dosis sigmoidal – ajuste de pendiente de variable para graficar las curvas IC_{50} y determinar los valores IC_{50} y las pendientes.

Se ha mostrado que los compuestos de la invención tienen IC_{50} para las cinasas Src y Lyn de < 100 nM.

4 – Ensayos basados en células de compuestos de la invención

4.1 – Ensayo de Viabilidad/ Proliferación de CellTiter-Glo (ATP)

El MDA-MB-231 es una estirpe celular de cáncer humano que es altamente dependiente de la ruta de cinasa Src para la viabilidad y la proliferación. Así, los compuestos de la presente invención se evalúan por su capacidad de reducir la viabilidad/ proliferación del células MDA-MB- 231, utilizando dos métodos diferentes que conducen a la actividad metabólica celular. Adicionalmente, algunos Compuestos de la presente invención se prueban para su proliferación contra la proliferación inducida por VEGF de células endoteliales vasculares humanas (HUVECs).

Características de Ensayo:

Las células MDA-MB-231 se mantienen como cultivos adherentes de no más del 80% de confluencia en matraz de cultivo con ventilación de 185 cm² en el medio especificado para la estirpe celular complementada con 10% de suero bovino fetal (FBS) a 37° C en 5% de CO₂. Para los ensayos de proliferación se recolectan células adherentes del matraz de cultivo con tripsina-EDTA y se resuspenden en el medio respectivo que contiene 0.1% - 5% de FBS para el ensayo.

El contenido celular de ATP (CellTiter-Glo reactivo de Promega) se mide mediante emisión luminiscente con base en el siguiente principio:

En la presencia de ATP (proporcionado por la célula) la luciferina se convierte a oxiluciferina y se emite luz. El contenido de ATP dentro de la célula es proporcional a la cantidad of oxiluciferina y luminiscencia producida.

Condiciones de Incubación:

0.1 ml de células en suspensión a 1,000 células por 0.1 ml se coloca sobre placas de 96 pozos de fondo plano blanco. Se deja que las células se adhieran a las placas durante 2-4 horas antes de la adición de los compuestos de prueba.

0.05 ml de compuestos de prueba suspendidos en medio se agregan a los pozos para dar volúmenes finales de 0.15 ml. Se incuban los cultivos con los compuestos de prueba durante 3-4 días antes se ensayan los cultivos para la viabilidad celular. Si los periodos de incubación son mayores de 4 días se debe incrementar el volumen de cultivo final a 0.2 ml.

En la terminación de los tratamientos 0.05 ml del medio de cultivo se remueven a partir de cada pozo con una pipeta multicanal, se pipetea desde la superficie del pozo.

En condiciones de poca luz se agrega 0.1 ml del reactivo CellTiter-Glo a cada pozo y los contenidos de cada pozo se mezclan gentilmente al pipetear hacia arriba y abajo. (se cubren las placas con lámina hasta que cada placa se lee en el lector de placa Envision)

Lectura:

Se lee la luminiscencia en un Lector de Multi-etiqueta Envision 2103 (PerkinElmer)

Cálculo de Datos:

Se expresa la proliferación celular como porcentaje de pozos recontrol (no tratados).

Se ha mostrado que los compuestos de la invención inhiben la proliferación celular con un $IC_{50} < 500$ nM

4.2 – Ensayo de Viabilidad /Proliferación (metabolismo mitocondrial) WST-1

Características de Ensayo:

El ensayo mide la actividad metabólica mitocondrial de las células cultivadas se basa en el índice de conversión de sustrato WST-1 para un producto con una densidad óptica medida en 440 nm.

El MDA-MB-231 se mantiene como cultivos adherentes de no más de 80% de confluencia en matraz de cultivo de ventilación de 185 cm² en el medio especificado para la estirpe celular complementada con 10% de suero bovino fetal (FBS) a 37° C en 5% de CO₂. Para los ensayos de proliferación se recolectan las células adherentes del matraz de cultivo con trypsin-EDTA y se resuspenden en el medio respectivo que contiene 0.1% - 5% de FBS para ensayo.

El ensayo WST-1 (reactivo WST-1 de Roche) se basa en el metabolismo mitocondrial del sustrato (disulfonato de 4-[3-(4-Yodofenil) -2-(4-nitrofenil) -2H-5-tetrazolio]- 1,3-benceno) a formazan y la medición de su absorbancia a 440 nm.

Condiciones de Incubación:

Las alícuotas de 0.1 ml de células se colocan en los pozos. Las células se colocan en placas a una densidad de 500-1,000 células por 0.1 ml sobre placas de

96 pozos de fondo plano claro. Se dejan que las células se adhieran a las placas durante 2-4 horas antes de la adición de los compuestos de prueba.

Se agregan 0.05 ml de compuestos de prueba suspendidos en medio a los pozos para dar volúmenes finales de 0.15 ml. Se incuban los cultivos con los compuestos de prueba durante 3-4 días antes se ensayan los cultivos para viabilidad celular. Si los periodos de incubación son mayores de 4 días el volumen del cultivo final mostrado se incrementa a 0.2 ml

En la terminación de los tratamientos 0.015 ml de la solución WST-1 se agrega a cada pozo. Se devuelven las placas al incubador CO₂ y se incuba a 37° C durante 1-3 horas. Después de incubación, se remueven las placas del incubador y se colocan en un agitador de placa de micro-título y se agitan gentilmente durante 2 minutos.

Lecturas:

La densidad óptica a 440 nm de cada pozo se determina utilizando un lector de placa Spectra-max plus 384.

Cálculos de Datos:

Se expresa la proliferación celular como porcentaje de los pozos de control (no tratados).

Se ha mostrado que los compuestos de la invención inhiben la proliferación con un IC₅₀ < 500 nM.

5. Datos In vivo

Inhibición de filtración vascular en un modelo de rata de ruptura de barrera hematorretiniana

Hemos investigado la eficacia de la administración tópica del compuesto 5 de la invención en la reducción de la filtración retiniana en la ruptura de la barrera hematorretiniana inducida por VEGF en la rata.

Se tratan las ratas mediante una inyección intravítrea individual de 5 μ l (100 ng) de VEGF164 humano recombinante (RD Systems) en cada ojo.

Durante las veintisiete horas luego de la inyección con VEGF, 0.58% del compuesto de prueba 5 de la invención (5.8 mg/ml de amortiguador pH) y control sin compuesto de la invención se administran seis veces mediante administración tópica (10 μ l) en los ojos de dieciséis ratas.

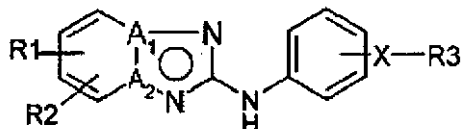
Veintisiete horas después de la inoculación de VEGF, tinte azul Evans (45 mg/kg) se inyecta intravenosamente y se deja que el tinte circule durante dos horas. Luego, cada rata se infunde con amortiguador de citrato 0.05 M, pH 3,5 (37° C) durante 2 minutos para permitir la depuración del tinte. Inmediatamente después de dicha perfusión, ambos ojos se enuclean y se extrae el tinte azul Evans al incubar cada retina en formamida (Qaum et al Invest. Oftalmol. Vis. Sci. 2001, Vol 42, No 10). Después, se mide la absorbancia con un espectrofotómetro a 620 nm. La ruptura de la barrera hematorretiniana es proporcional a la concentración de azul Evans en la retina normalizada mediante concentraciones de azul Evans en el plasma.

Resultados

Hemos encontrado que el compuesto de la Invención reduce la filtración vascular a un 71% comparado con el control que proporciona la evidencia de que los compuestos de la invención son útiles para reducir la permeabilidad vascular, y más particularmente la permeabilidad vascular asociada con enfermedades vítreo/retinianas tales como retinopatía diabética, oclusión de vena retiniana y degeneración macular relacionada con la edad.

REIVINDICACIONES

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



(I)

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,

R₁ y R₂ son 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)-[(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

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.

2. Compuesto de la reivindicación 1, en donde R1 es un arilo, más preferiblemente un fenilo.
3. Compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde R1 se sustituye con R9 y R10 y en donde R9/R10 es alquilo C1-C4 (preferiblemente CH_3), halógeno (preferiblemente $-\text{Cl}$), o $-\text{OH}$.
4. Compuesto de la reivindicación 3, en donde R1 es un fenilo y se sustituye con R9 y R10 en las posiciones 2, 5 o 6.
5. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en donde R2 se selecciona del grupo de hidrógeno y alquilo C1-C4.
6. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en donde X es $(\text{CH}_2)_a\text{W}(\text{CH}_2)_b$ cuando a es 0, b es 2, W es $-\text{O}-$.

7. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en donde X es $(CH_2)_a W (CH_2)_b Y (CH_2)_c$ cuando a es 0, b es 1 y c es 0, W es -O- y Y es -CO-.
8. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en donde X es $[(CH_2)_a W (CH_2)_b]_m - Z [(CH_2)_c Y (CH_2)_d]_n$ cuando 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.
9. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en donde R₃ es un heterocicloalquilo, preferiblemente una pirrolidina.
10. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en donde R₃ se sustituye con R₉ en donde R₉ es preferiblemente -COOH, -N(CH₃)₂ o -COOR₄ en donde R₄ es preferiblemente alquilo C₁-C₄.
11. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones previas en donde R₃ es un heteroarilo, preferiblemente una piridina.
12. Compuesto de la reivindicación 1 en donde 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- hidroxi-fenil) -[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]- bencenosulfonamida

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

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

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

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

2-{3- [6- (2-Cloro -5-hidroxi- fenil)- [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 -fenoxi-fenilamino)- [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- hidroxi-fenil)- [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-hidroxi- fenil)- [1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-ilamino]-benzofuran-2-carboxilic

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

[1, 2, 4] TRIAZOLO [1, 5 -A] PIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE CINASA**RESUMEN**

La invención se dirige a ciertos compuestos novedosos, métodos para producirlos y métodos para tratar o mejorar un trastorno mediado por cinasa. Más particularmente, esta invención se dirige a compuestos de triazolopiridina sustituidos útiles como inhibidores de cinasa selectivos, métodos para producir tales compuestos y métodos para tratar o mejorar un trastorno mediado por cinasa. En particular, los métodos se relacionan con el tratamiento o la mejora de un trastorno mediado por cinasa que incluye enfermedades cardiovasculares, diabetes, trastornos asociados con diabetes, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunológicos, cáncer y enfermedades de los ojos tales como retinopatías o degeneración macular u otras enfermedades vitreoretinianas, y similares.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference S1209 PCT S3	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/051556	International filing date (day/month/year) 09/02/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13/02/2009
Applicant FOVEA PHARMACEUTICALS SA		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows:

[1, 2, 4] TRIAZOLO [1, 5-A] PYRIDINES AS KINASE INHIBITORS

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/051556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 ADD. A61K31/437 A61P27/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MOLINA P ET AL: "FUSED MESOIONIC HETEROCYCLES: SYNTHESIS OF 1,3,4-TRIAZOLOT[3,2-a] PYRIDINE DERIVATIVES" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB LNKD- DOI:10.1039/P19840001891, vol. 8, 1 January 1984 (1984-01-01), pages 1891-1897, XP009124701 ISSN: 0300-922X compound 3	1-12
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 June 2010		06/07/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Herz, Claus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/051556

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	P. MOLINA ET AL.: "Fused mesoionic heterocycles: synthesis of 1,3,4-triazolo(3,2-a)pyridine derivatives" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 24, no. 33, 1983, pages 3523-3526, XP002587526 compound 7	1-12
A	P. MOLINA ET AL.: "Heterocyclization reactions with carbodiimides: synthesis of fused 1,2,4-triazoles" HETEROCYCLES, vol. 24, no. 12, 1986, pages 3363-3368, XP9124658 compound 2	1-12
E	WO 2010/027500 A1 (SIGNAL PHARM LLC [US]; BAHMANYAR SOGOLE [US]; BATES R J [US]; BLEASE K) 11 March 2010 (2010-03-11) claims 1-45	1-12
E	WO 2010/018874 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; SETOH MASAKI [JP]; KOUNO MITSUNORI [JP]; M) 18 February 2010 (2010-02-18) claims 1-43	1-12
X,P	WO 2010/010189 A1 (GALAPAGOS NV [BE]; MENET CHRISTEL JEANNE MARIE [BE]; BLANC JAVIER [BE]) 28 January 2010 (2010-01-28) claims 1-66	1-12
X,P	WO 2010/010184 A1 (GALAPAGOS NV [BE]; MENET CHRISTEL JEANNE MARIE [BE]; BLANC JAVIER [BE]) 28 January 2010 (2010-01-28) claims 1-91	1-12
X,P	WO 2010/010188 A1 (GALAPAGOS NV [BE]; MENET CHRISTEL JEANNE MARIE [BE]; BLANC JAVIER [BE]) 28 January 2010 (2010-01-28) claims 1-50	1-12
X,P	WO 2009/155565 A1 (GENENTECH INC [US]; ZHU BING-YAN [US]; SIU MICHAEL [US]; MAGNUSON STEV) 23 December 2009 (2009-12-23) claims 1-63	1-12
X,P	WO 2009/155551 A1 (GENENTECH INC [US]; ZHU BING-YAN [US]; SIU MICHAEL [US]; MAGNUSON STEV) 23 December 2009 (2009-12-23) claims 1-62	1-12
X,P	WO 2009/047514 A1 (CANCER REC TECH LTD [GB]; PAVE GREGOIRE ALEXANDRE [GB]; FIRTH JAMES DO) 16 April 2009 (2009-04-16) claims 1-299	1-12
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/051556

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/025821 A1 (CELLZOME UK LTD [GB]; WILSON FRANCIS [GB]; RAMSDEN NIGEL [GB]; BELL KA) 6 March 2008 (2008-03-06) claims 1-37	1-12

69

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/051556

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010027500 A1	11-03-2010	US 2010093698 A1	15-04-2010
WO 2010018874 A1	18-02-2010	US 2010041891 A1	18-02-2010
WO 2010010189 A1	28-01-2010	NONE	
WO 2010010184 A1	28-01-2010	NONE	
WO 2010010188 A1	28-01-2010	NONE	
WO 2009155565 A1	23-12-2009	US 2010035875 A1	11-02-2010
WO 2009155551 A1	23-12-2009	US 2010048557 A1	25-02-2010
WO 2009047514 A1	16-04-2009	NONE	
WO 2008025821 A1	06-03-2008	AU 2007291190 A1	06-03-2008
		CA 2662074 A1	06-03-2008
		EP 2057158 A1	13-05-2009
		JP 2010501633 T	21-01-2010

20

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
 (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
 (PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference S1209 PCT S3	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2010/051556	International filing date (day/month/year) 09.02.2010	Priority date (day/month/year) 13.02.2009	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D471/04			
Applicant Fovea Pharmaceuticals SA			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2010-12-13		Date of completion of this report 27.01.2011	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Telephone No. +49 89 2399-0 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/051556

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-35 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
 6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

72

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/051556

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-12</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-12</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

73

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2010/051556

1. The subject-matter claimed in the present application overlaps with the subject-matter defined in the documents classified "X" in the International Search Report (ISER) on a generic and specific level. Hence, the overlapping area is considered not to be new under 33 (2) PCT and the Applicant is requested to delimit the claims accordingly.

With regard to the presence of inventive step reference is made to the documents classified "X" in the ISER wherein the same or similar compounds possessing the capability to inhibit kinases have been disclosed. Substituents therein are the same as or similar to those given in the present application.

Taking into account these facts the man skilled in the art would have to expect the kinase inhibitory activity without affecting their fundamental capabilities when modifying the substituents of the groups of compounds disclosed in the state of the art. Thus representing only predictable effects the compounds claimed are considered to be obvious.

Consequently, at present, Claims 1 to 12 are also lacking inventive step under Article 33 (3) PCT.

Accordingly it is to be demonstrated wherein the inventive step lies in the compounds claimed, e.g. by showing a significant improvement in the property relevant to the solution of the stated problem. If it is chosen to give evidence using comparative tests, these must be carried out in respect of the closest state of the art.

2. The priority documents pertaining to the present application were not available at the time of establishing the first written opinion. Hence, it is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not correct documents classified "E" and "P" in the ISER could become relevant in order to assess whether the claims satisfy the criteria set forth in Article 33 (1) PCT.

3. Claims 3, 4 and 10 comprise more features (R9, R10) than those of claims 1 and 2 and are therefore not appropriately formulated as claims dependent on the latter (Rule 6.4 PCT). Unless not specifically mentioned terms such as "phenyl" do not include substituted variants thereof.

Regarding Claim 10 it is noted that hydrogen, -CN, -halogen and -CF₃, respectively, cannot be substituted with R9 (Rule 6 PCT).

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

Friederike Stolzenburg, Vossius & Partner
Siebertstraße 4
81675 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

08 March 2011 (08.03.2011)

Applicant's or agent's file reference

S1209 PCT S3

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2010/051556

International filing date (day/month/year)

09 February 2010 (09.02.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant☐ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

FOVEA PHARMACEUTICALS SA
Institut de la Vision
17 Rue Moreau
F-75012 Paris
France

State of Nationality

FR

State of Residence

FR

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person☒ the name☐ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

FOVEA PHARMACEUTICALS
Institut de la Vision
17 Rue Moreau
F-75012 Paris
France

State of Nationality

FR

State of Residence

FR

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office☐ the International Searching Authority☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority☐ the designated Offices concerned☒ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Nyberg Henrik

e-mail pt06.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 06

Facsimile No. +41 22 338 89 70

76

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0073135
		Bogotá D.C., Julio 29 de 2011 - 14:07:58

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764161	29/07/2011	2.830.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00 27.000.00
			\$27.000.00
			=====

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-102097-00000-0000
Fecha: 2011-08-11 11:35:19 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

COLO: 18485 - 841-002-2.

HA

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0073136
		Bogotá D.C., Julio 29 de 2011 - 14:07:58

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764161	29/07/2011	2.830.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1807 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
			\$27.000.00
=====			

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-102097- -00000-0000
Fecha: 2011-08-11 11:35:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

0010.18485841-002-2.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

XD

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073941

Bogotá D.C., Agosto 02 de 2011 - 07:43:46

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764150	01/08/2011	41.188.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-102097-00000-0000

Fecha: 2011-08-11 11:35:19 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

Código: 18485-841-002-2

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

Agosto 2 de 2011 - 07:44:04

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐