

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-150245- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:04:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

TITULO COMPUESTOS VINIL INDAZOLILO.

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 de Noviembre de 2011

P2011/000175

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-150245-00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:04:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

### PATENTE PCT

### ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000175

#### SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

#### SOLICITANTE (71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center,  
Indianápolis, Indiana 46285

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de  
América

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

#### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

#### REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrara 5 No. 34-03 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

#### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79.782.747Bta  
TP 74.295

#### INVENTOR (ES) (72)

Nombre: (1) Daohong CHEN; (2) Hong-Yu LI; (3) Genshi ZHAO

Dirección: (1.2 y 3) Eli Lilly And Company, Lilly Corporate Center,  
Indianapolis, Indiana 46285 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: (1.2 y 3) Estadounidense

5

#### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/033487 Fecha Mayo 04, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/129509 Fecha Noviembre 11, 2010

6

Título (54) COMPUESTOS VINIL INDAZOLILO.

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14; A61K 31/4439.

#### Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Mayo 07, 2009

Febrero 04, 2010

(31) Número de Solicitud

61/176,290

61/301,416

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Noviembre de 2011



## ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-110.817



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. DECL. AEGLA 4.17.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.



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.



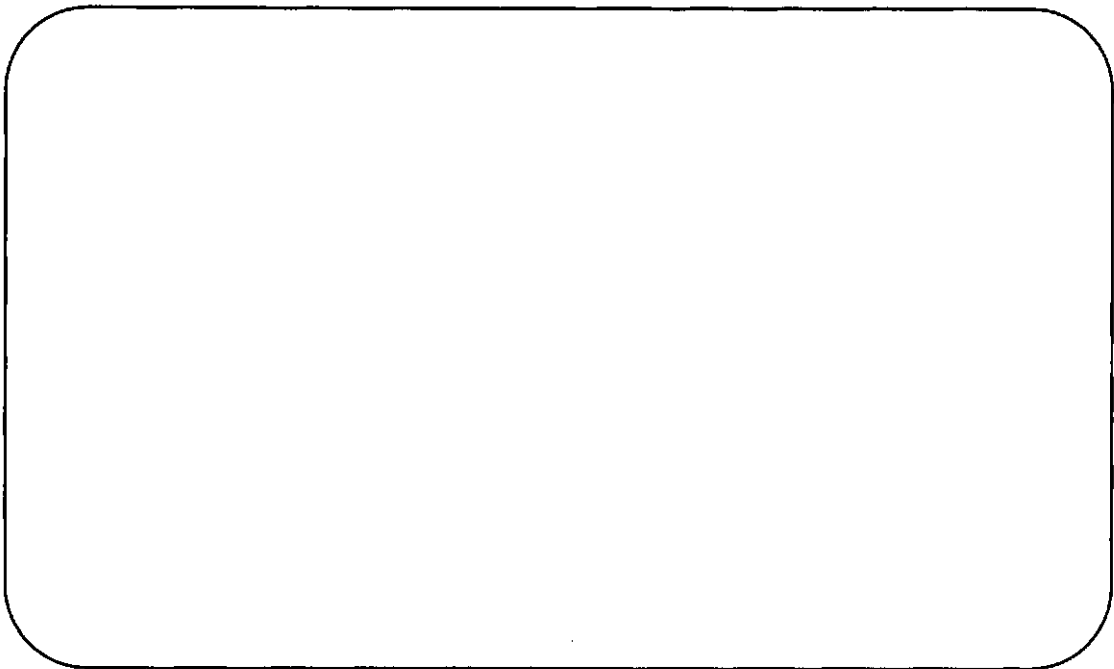
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



## FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 108146

Bogotá D.C., Noviembre 03 de 2011 - 16:44:35

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

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

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 408398690 | 03/11/2011 | 4.169.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr. UNDITARIO | 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. 11-150245-00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:04:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

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

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

, Noviembre 3 de 2011 - 16:44:35

WK 9397304



28 OCT. 2008

ESCRITURA PUBLICA NUMERO : ( 1 2 2 7 )

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Veintiocho -- ( 28 ) días del mes de Octubre -- -- del año dos mil ocho (2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y dijeron:-----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y sus traducciones los cuales son del siguiente tenor:-----

PODER-----

El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003 -----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United States of America.-----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACION DE ELI LILLY  
AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- -----

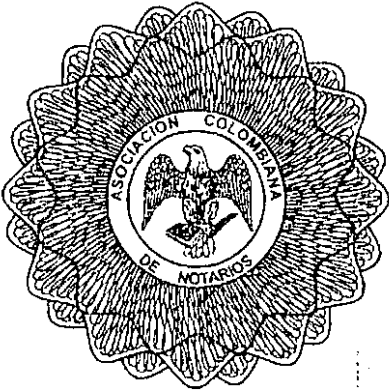
Todd Rokita Secretario de Estado -----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana -----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



1. País: Estados Unidos de América-  
este documento público -----
2. Ha sido firmado por: Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario  
de la Corte del Circuito en y para el  
condado Jonson -----
- 4 Lleva el sello del Secretario de la Corte

del Circuito en y para el estado de Indiana -----

#### Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- \* Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de  
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso  
electrónicamente.-----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax  
(317) 233-3283-----

#### CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario  
Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en  
7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256  
Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes  
Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis,  
Indiana, Estados Unidos.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-  
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:  
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de  
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

**ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO**

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana.-----

Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación, Bogotá 28 de julio-2003.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 1127
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

\* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

*Marlen Neira Castro*  
MARLEN NEIRA CASTRO  
Traductor e Intérprete Oficial  
inglés - Español - Inglés  
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.  
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C  
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10  
BOGOTA, COLOMBIA  
TELEPHONE: +57-1 638-6200  
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

## Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

El suscrito,

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America

NOTARIA VERIFICADA  
17 JUL 2003  
BOGOTÁ, COLOMBIA



Todd Rokita  
Secretary of State

SECRETARY OF STATE  
STATE OF INDIANA



*APOSTILLE*

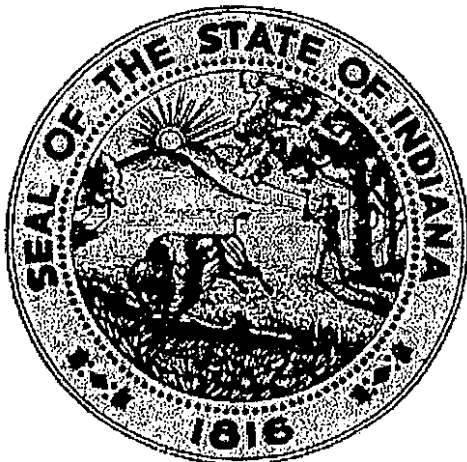
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second day of July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. *A2003- 11279*
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Todd Rokita

Indiana Secretary of State

\*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.  
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C  
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10  
BOGOTA, COLOMBIA  
TELEPHONE: +57-1 638-6200  
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

## Notarial Certification

On this date,

/ 7 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International Patents of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY having its principal place of business located in Indianapolis, Indiana, United States of America

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003; pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



## Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

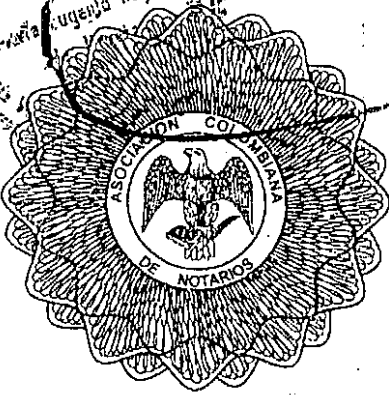
4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Notario Público  
Catherine Michel  
Notario Público  
Catherine Michel  
Notario Público  
Catherine Michel

*Catherine Michel*  
Catherine Michel  
My Commission Expires October 21, 2008  
Resident of Johnson County

WK 9397306



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y  
AUTORIZACION.- Leído el presente  
instrumento por el (los) compareciente  
(s) y advertido (s) sobre las  
formalidades legales, lo aprueban y  
firman conmigo y ante mí la(el)  
Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las Hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y  
WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

*James Ian Raisbeck Llínas*

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTA

TEL: 601-7700

*Carlos Reinaldo Olarte Garcia*

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 BOGOTA.

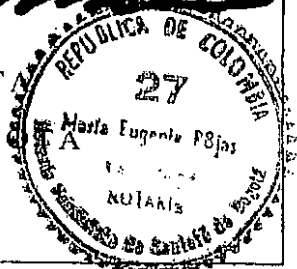
TEL: 601-7700

*Maria Eugenia Rojas de Urue*

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUE

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOG

redb.

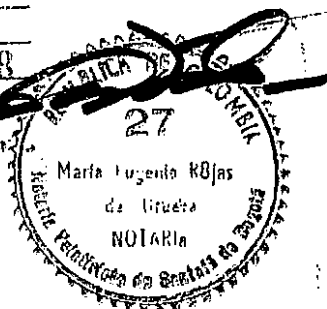


ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

Es fiel y Segunda (2ª)  
fotocopia de la Escritura Pública No. 1.227  
de fecha 28 de Octubre de 2008  
tomada de su original que expido en  
Señ (6) hojas útiles de papel  
común autorizado (Decreto 1243 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 28 OCT 2008  
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá



ESPACIO EN BLANCO

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-2-1    | <b>Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent</b><br>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:<br>Name (LAST, First) | <b>In relation to this international application</b><br><br>ELI LILLY AND COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following: |
| VIII-2-1(i) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, CHEN, Daohong                                                                                   |
| VIII-2-1(i) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, LI, Hong-Yu                                                                                     |
| VIII-2-1(i) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, ZHAO, Genshi                                                                                    |

11

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-2-2      | <b>Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent</b><br>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:<br>Name (LAST, First) | <b>In relation to this international application</b><br><br>ELI LILLY AND COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following: |
| VIII-2-2(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from CHEN, Daohong to ELI LILLY AND COMPANY, dated 08 March 2010 (08.03.2010)                                                                    |
| VIII-2-2(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from LI, Hong-Yu to ELI LILLY AND COMPANY, dated 08 March 2010 (08.03.2010)                                                                      |
| VIII-2-2(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from ZHAO, Genshi to ELI LILLY AND COMPANY, dated 08 March 2010 (08.03.2010)                                                                     |

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-3-1          | <b>Declaration: Entitlement to claim priority</b><br>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii))<br>Name | <b>In relation to this international application</b><br><br><b>ELI LILLY AND COMPANY</b><br>is entitled to claim priority of earlier application No. 61/176,290 by virtue of the following: |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from LI, Hong-Yu to ELI LILLY AND COMPANY, dated 20 August 2009 (20.08.2009)                                                                                                  |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from ZHAO, Genshi to ELI LILLY AND COMPANY, dated 20 August 2009 (20.08.2009)                                                                                                 |

B

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau

(43) International Publication Date  
11 November 2010 (11.11.2010)



(10) International Publication Number  
**WO 2010/129509 A1**

(51) International Patent Classification:  
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/US2010/033487

(22) International Filing Date:  
4 May 2010 (04.05.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
61/176,290 7 May 2009 (07.05.2009) US  
61/301,416 4 February 2010 (04.02.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Daohong [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). LI, Hong-Yu [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). ZHAO, Genshi [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(74) Agents: TUCKER, Tina M. et al.; Eli Lilly and Company, Patent Division, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(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, NI, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, 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, NI, SN, TD, TG).

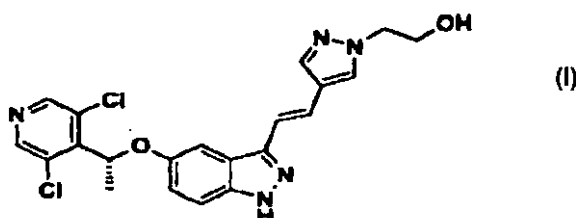
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: VINYL INDAZOLYL COMPOUNDS



(57) Abstract: The present invention provides vinyl indazoly compounds useful in the treatment of cancer.

WO 2010/129509 A1

## VINYL INDAZOLYL COMPOUNDS

Fibroblast growth factor (FGF) has been recognized as an important mediator of many physiological processes, such as morphogenesis during development and angiogenesis. The fibroblast growth factor receptor (FGFR) family consists of four members (FGFR1-FGFR4), which are glycoproteins composed of extracellular immunoglobulin (Ig)-like domains, a hydrophobic transmembrane region and a cytoplasmic part containing a tyrosine kinase domain. FGF binding leads to FGFR dimerization, followed by receptor autophosphorylation and activation of downstream signaling pathways. Receptor activation is sufficient for the recruitment and activation of specific downstream signaling partners that participate in the regulation of diverse processes such as cell growth, cell metabolism and cell survival. Thus, the FGF/FGFR signaling pathway has pleiotropic effects on many biological processes critical to tumor cell proliferation, migration, invasion, and angiogenesis.

Vinyl indazoles are known in the art for the treatment of cancer. See for example, WO0210137 and WO2003101968. FGFR inhibitors are also known in the art. See for example, WO2002022598.

The present invention provides novel vinyl indazolyl compounds believed to have clinical use for treatment of proliferative disorders such as cancer and particularly in disorders mediated by FGF and/or FGFR dysregulation.

Additionally, certain compounds of the present invention have superior FGFR1 and FGFR3 potency compared to certain previously known FGFR inhibitors.

The present invention provides a compound which is (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also provides the compound which is (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention provides a method of treating cancer wherein the cancer is selected from the group consisting of breast cancer, non-small cell lung (NSCL) cancer, bladder cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, colon

-2-

cancer, multiple myeloma, liver cancer, melanoma, head and neck cancer, thyroid cancer, renal cell cancer, glioblastoma, and testicular cancer in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound or salt of the present invention.

5 This invention also provides pharmaceutical compositions comprising a compound or salt of the present invention in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. In a particular embodiment the composition further comprises one or more other therapeutic agents.

This invention also provides a compound or salt of the present invention for  
10 use in therapy. Additionally, this invention provides use of a compound or salt of the present invention in the manufacture of a medicament for treating cancer. In particular these cancers are selected from the group consisting of breast cancer, lung cancer, bladder cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, colon cancer, multiple myeloma AML, liver cancer, melanoma, head and neck cancer,  
15 thyroid cancer, renal cell cancer, glioblastoma, and testicular cancer. More particularly, the cancers are selected from the group consisting of breast cancer, non-small cell lung cancer, bladder cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, colon cancer, multiple myeloma, liver cancer, melanoma, head and neck cancer, thyroid cancer, renal cell cancer, glioblastoma, and testicular cancer. Most  
20 particularly the cancer is non-small cell lung cancer. Most particularly the cancer is gastric cancer. Most particularly the cancer is multiple myeloma. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition for treating cancer selected from the group consisting of breast cancer, non-small cell lung cancer, bladder cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, colon cancer, multiple myeloma, liver  
25 cancer, melanoma, head and neck cancer, thyroid cancer, renal cell cancer, glioblastoma, and testicular cancer comprising a compound or salt of the present invention as an active ingredient.

The skilled artisan will appreciate that racemic (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol can be  
30 made essentially as described for (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol starting from racemic 1-

-3-

(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethanol in place of (S)-1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethanol. Additionally, the skilled artisan will appreciate that (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol contains one chiral center. It is preferred that (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol exists as a single enantiomer. The single enantiomer may be prepared beginning with chiral reagents or by stereoselective or stereospecific synthetic techniques. Alternatively, the single enantiomer may be isolated from mixtures by standard chiral chromatographic or crystallization techniques.

It will be understood by the skilled reader that all of the compounds of the present invention are capable of forming salts. The compounds of the present invention are amines, and accordingly react with any of a number of inorganic and organic acids to form pharmaceutically acceptable acid addition salts. Such pharmaceutically acceptable acid addition salts and common methodology for preparing them are well known in the art. *See, e.g., P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 66, No. 1, January 1977.*

The compounds of the present invention can be prepared as illustrated in the preparations and examples below. The naming of the following preparations and examples is done using the Struct=Name naming feature in ChemDraw® Ultra 10.0.

#### Preparation 1

##### 1-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)ethanol

To a 3-neck 12 L round bottom flask add tetrahydrofuran (THF, 3 L) and diisopropylamine (DIPA, 315 mL, 2.24 mol) and cool to -78 °C. Add slowly n-butyllithium (1.6 M in hexanes, 1400 mL, 2.24 mol). After the addition is complete and the temperature has settled at -78 °C slowly add a solution of 3,5-dichloropyridine (296.7 g, 2.00 mol) which immediately forms a yellow solution that changes to a rust colored suspension. After the addition is complete and the temperature has settled at -78 °C slowly add acetaldehyde (230 mL, 4.05 mol) in THF (600 mL). Continue

-4-

stirring at -78 °C. After 3 hours, remove the dry ice bath and begin quenching the reaction by the dropwise addition of saturated aqueous ammonium chloride (1 L). Allow the reaction to warm to room temperature (RT) overnight with stirring. Dilute the mixture with methyl-tert-butylether (MTBE, 2 L), saturated aqueous ammonium chloride (1 L) and water (2 L). Partition and wash organics with saturated aqueous sodium chloride (brine). Extract the aqueous phase with MTBE (1.5 L). Combine the organic layers, dry over sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by silica gel chromatography [25% ethylacetate (EA) in hexanes] to give the title compound as a red oil. Yield: 352 g (90%). MS (ES) *m/z* 192 [M+1]<sup>+</sup>.

## Preparation 2

## (S)-1-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)ethanol

Separate the mixture of stereoisomers obtained in the above reaction on a CHIRALPAK® AD-H column eluting with 90% heptanes/10% ethanol. Peak 2 is the desired enantiomer. To establish the absolute configuration dissolve a sample of the product in CDCl<sub>3</sub> (final concentration 100 mg/mL). Obtain the vibrational circular dichroism (VCD) and infra red (IR) spectra with a resolution of 4 cm<sup>-1</sup> using a ChiralIR FT VCD spectrometer (BioTools Inc ®) with an IR cell equipped with BaF<sub>2</sub> windows and a path length of 100 mm. Collect the VCD and IR for 6 hours with 150 µL of the sample. Present the data without smoothing or further data processing. Obtain vibrational frequencies and absorption and VCD intensities by optimizing the lowest energy conformer by Gaussian at the B3PW91/6-31G\*\* level on a Linux cluster, and simulate the corresponding spectra using a Lorentzian bandwidth of 6 cm<sup>-1</sup> vibrational circular dichroism. The above analysis shows the product to be the S-isomer. Yield: 84.37 g (27%). MS (ES) *m/z* 192 [M+1]<sup>+</sup>.

## Preparation 3

## (S)-1-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)ethyl methanesulfonate

Dissolve (S)-1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethanol (5.02 g, 26.14 mmol) in dichloromethane (DCM, 100 mL) and cool the flask in an ice bath. Add triethylamine

-5-

(TEA, 3.5 mL, 25.11 mmol) followed by the dropwise addition of methanesulfonyl chloride (2.2 mL, 28.42 mmol). Remove the ice bath and allow the reaction to warm to RT. After 4 hours, quench the reaction with water (100 mL) and separate layers. Extract the aqueous layer with DCM (50 mL) followed by 20% isopropyl alcohol (IPA)/chloroform (50 mL). Combine the organic extracts, dry over anhydrous sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Yield: 7.15 g, (100%). MS (ES)  $m/z$  270  $[M+1]^+$ .

## Preparation 4

10                    4-Iodo-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazole

In a 1 L 3-neck flask equipped with magnetic stir bar, nitrogen blanket and internal temperature probe dissolve 2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran (34 g, 156 mmol) in acetonitrile (ACN, 400 mL). Add 4-iodopyrazole (29.34 g, 149.74 mmol) followed by cesium carbonate (73.4 g, 223.02 mmol). Stir the mixture at RT for 18 hours. Filter the reaction mixture through CELITE®, wash the filter cake with ACN and concentrate the filtrate to a golden oil. Use without further purification. Yield: 47.819 g (99%). MS (ES)  $m/z$  323  $[M+1]^+$ .

## Preparation 5

20                    5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1H-indazole

Charge a 10 L reaction vessel with N,N-dimethylformamide (DMF, 2.50 L), 5-hydroxyindazole (150.20 g, 1.12 mol) and 1H-imidazole (114.35 g, 1.68 mol). Cool the mixture to 0 °C and add tert-butyldimethylchlorosilane (253.16 g, 1.68 mol) over 0.5 hours. Stir the mixture at 18 °C for 3 hours. Add water (2.5 L) to the reaction slowly with an ice bath at 5 °C to maintain an internal temperature at around 20 °C. Transfer the mixture to a separating funnel and extract with EA (2 x 2.5 L). Combine the extracts and wash with water (3 x 2.5 L) and brine. Dry the organic solutions over anhydrous sodium sulfate, filter, and evaporate to a red oil. Pass the oil through a silica gel pad and elute with eluent (0% to 30% EA in hexane) to afford the title compound as an orange oil which crystallizes. Yield: 300 g (100%). MS (ES)  $m/z$  249  $[M+1]^+$ .

-6-

## Preparation 6

## 5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-iodo-1H-indazole

Cool a solution of 5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1H-indazole (300.00 g, 1.21 mol) in DCM (4.00 L) to 10 °C in a 10 L jacketed reactor vessel. To the resulting solution add N-iodosuccinimide (298.89 g, 1.33 mol) in portions over 0.5 hours. Stir the mixture at RT for 3 hours to give complete conversion as indicated by liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS) and thin layer chromatography (TLC). Cool the mixture to 10 °C and quench with water (2.5 L). Transfer the mixture to a separatory funnel and extract the aqueous layer into DCM (2.5 L). Wash the combined organic extracts with a 10% aqueous sodium thiosulfate solution (5 L) and brine. Dry the organic solution over magnesium sulfate, filter and concentrate *in vacuo* to afford the title compound as an orange solid. Yield: 388 g (90%). MS (ES)  $m/z$  375  $[M+1]^+$ .

15

## Preparation 7

## 5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-iodo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazole

Cool a solution of 5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-iodo-1H-indazole (387.00 g, 1.08 mol) in DCM (2.50 L) and THF (1.00 L) to 10 °C in a 10 L jacketed reactor vessel. To the resulting mixture add methanesulfonic acid (14.0 mL, 216.02 mmol), followed by 3,4-dihydro-2H-pyran (296 mL, 3.24 mol) over 0.5 hours, observing a slight exotherm. Stir the mixture at RT for 3 hours. Cool the reaction to 10 °C and quench with saturated aqueous sodium bicarbonate (2 L). Dilute the mixture with water (2 L) and extract the aqueous layer with DCM (2 L). Wash the combined organic extracts with water (2 L) and brine. Dry the organic mixture over anhydrous sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Elute the residue through a silica gel pad with eluent (0 to 10% EA/hexanes) to give the title compound. Yield: 150 g (31%). MS (ES)  $m/z$  459  $[M+1]^+$ .

25  
30

## Preparation 8

-7-

(E)-1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-(2-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)vinyl)-1H-indazol-5-ol

Sparge with nitrogen a mixture of 5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-iodo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazole (14 g, 30.54 mmol) in DMF (150 mL) in a  
5 500 mL 3-neck round bottom flask equipped with magnetic stirring, temperature probe, and condenser with septa for 10 minutes. To the resulting solution add tributylamine (TBA, 6.7 g, 36.1 mmol) and 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane (7.0 g, 43.18 mmol) and continue sparging for 10 minutes. To the resulting mixture add bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride (0.45 g, 0.63  
10 mmol) and continue to sparge for an additional 0.5 hours. Heat the mixture at 95-100 °C for 18 hours. Cool the reaction mixture to below 40 °C and charge with 4-iodo-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazole (9.8 g, 30.42 mmol). To the resulting mixture add barium hydroxide octahydrate (19.3 g, 60.3 mmol) and water (13 mL) and continue sparging for 10 minutes. Add 1,1'-  
15 bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium (II) chloride DCM complex (1.3 g, 1.56 mmol) to the reaction and continue sparging 0.5 hours. Heat the mixture at 95 °C under nitrogen for 3 hours. Dilute the mixture with EA and filter through a Celite® pad. Wash the pad with brine (400 mL) and separate the filtrate layers. Wash the organic layer with brine and extract the combined aqueous layers with EA. Combine  
20 the organic solutions and concentrate to a brown oil. Dissolve the oil in DCM (100 mL) and add to a silica gel pad. Elute the pad with eluent (50% EA in hexanes followed by 70% EA in hexanes) to afford a light brown oil. Triturate with MTBE (100 mL) to afford the title compound as a solid. Yield: 5 g (37%). MS (ES) *m/z* 439 [M+1]<sup>+</sup>.

25

#### Preparation 9

5-((R)-1-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-((E)-2-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)vinyl)-1H-indazole

In a 3-neck 250 mL round bottom flask equipped with an internal temperature  
30 probe, reflux condenser, nitrogen blanket and magnetic stir bar, slurry (E)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-(2-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-

-8-

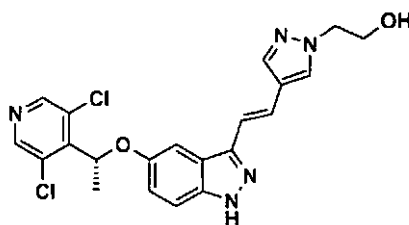
pyrazol-4-yl)vinyl)-1H-indazol-5-ol (10.0 g, 22.83 mmol) and cesium carbonate (7.88 g, 23.94 mmol) in ACN (92 mL) and warm to 60 °C. To the suspension, add (S)-1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethyl methanesulfonate (7.03 g, 26.02 mmol) and stir overnight. Cool the reaction mixture to RT, filter and wash solids with

5 ACN. Concentrate the filtrate and purify the residue by silica gel chromatography (2-4% (2 M ammonia in methanol) /DCM). Combine product fractions and concentrate *in vacuo* to a white foam. Yield: 12.5 g (86%). MS (ES) *m/z* 612 [M+1]<sup>+</sup>.

10

## Example 1

(R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol



Charge a 3-neck, 250 mL round bottom flask equipped with an addition  
15 funnel, nitrogen inlet, internal temperature probe and magnetic stirrer with methanol (57 mL) and cool in an ice bath. To the resulting solution, add acetyl chloride (20 mL, 281.03 mmol) slowly through an addition funnel. To the solution, add 5-((R)-1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-((E)-2-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)vinyl)-1H-indazole (7.1 g,  
20 11.59 mmol) dissolved in methanol (40 mL) via addition funnel. After addition is complete, remove the ice bath, warm to RT and stir the mixture for 4 hours. Concentrate the reaction mixture *in vacuo* to a yellow foam. Dissolve the yellow foam in methanol (10 mL) and add slowly to a saturated aqueous sodium bicarbonate solution (120 mL). Stir the mixture at RT for 30 minutes. Filter the mixture, wash  
25 the solid with water (100 mL), and dry under vacuum. Recrystallize the solid from hot EA/methanol/hexanes to give the title compound as a white solid. Yield: 2.1 g (41%). MS (ES) *m/z* 444 [M+1]<sup>+</sup>.

-9-

Aberrant regulation of the FGF/FGFR pathway has been implicated in many forms of human malignancies. FGFRs and FGFs are often over-expressed in numerous cancers, and their expression often correlates with poor prognosis. The activating mutations in the FGFR kinase domain have been found in several types of tumors, including breast, NSCLC, bladder, gastric, prostate, colon, and multiple myeloma. Genomic amplification of FGFR locus was also detected in many breast, gastric, and multiple myeloma cancer patients. Over-expression of FGFRs and FGFs has also been found in many different types of tumors such as bladder, multiple myeloma, prostate, and lung cancers. Other cancers that might benefit from FGFR family pathway inhibitor therapy include AML, liver cancer, melanoma, head and neck cancer, thyroid cancer, pancreatic cancer, renal cell cancer, glioblastoma, and testicular cancer. In addition to their roles in tumor formation and progression, FGFs and FGFRs are also key regulators of angiogenesis, especially during tumor growth. The FGF/FGFR axis also plays an important role in augmenting other tumor stromal cells such as cancer associated fibroblasts. Up-regulation of FGFs also leads to resistance to anti-angiogenic and other chemo-therapies. Finally, small molecule inhibitors of FGFRs have demonstrated anti-tumor activities in several preclinical tumor models and are being explored in the clinic. Taken together, the FGF/FGFR pathway is essential to several important cellular processes in cancer cells. For these reasons, therapies targeting FGFRs and/or FGF signaling may affect both the tumor cells directly and tumor angiogenesis.

All exemplified compounds are tested essentially as described below in at least one of the following assays: FGFR1 Enzyme Assay (Filter Binding), the FGFR3 Enzyme Assay (Filter Binding), FGF9 induced p-ERK in RT-112 cell based assay (in the presence of BSA), the AlphaScreen SureFire Detection of ERK phosphorylation (Thr202/Tyr204) in Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) cell based assays, FGFR in vivo target inhibition assay, and RT112 human bladder and other cancer xenograft Models. These assays demonstrate that the tested compounds are FGFR family pathway inhibitors and have anti-cancer activity.

-10-

FGFR1 and FGFR3 Enzyme Assay (Filter Binding)

FGFR1 or FGFR3 kinase (0.15 ng/ $\mu$ L human FGFR1 or 0.32 ng/ $\mu$ L human FGFR3) is incubated in 50  $\mu$ L of a buffer containing 10 mM 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethane-sulfonic acid (HEPES ) pH 7.5, 8 mM

5 tris(hydroxymethyl)aminomethane (Tris-HCl), pH 7.5, 5.0 mM dithiothreitol (DTT), 10.0  $\mu$ M adenosine triphosphate (ATP), 10 mM  $MnCl_2$ , 150 mM NaCl, 0.01% TRITON® X-100, 0.5  $\mu$ Ci  $^{33}P$ -ATP, and 0.05  $\mu$ g/ $\mu$ L Poly(Glu-Tyr). The reaction is carried out in a volume of 50  $\mu$ L at RT for 30 minutes and then quenched by adding 130  $\mu$ L of 10%  $H_3PO_4$ . The reaction (120  $\mu$ L) is transferred to a 96 well 1.0  $\mu$ m glass

10 fiber filter plate, incubated at RT for 20-30 minutes and then washed 3x on a TITERTEK® Zoom with 0.5%  $H_3PO_4$ . Wells are air dried before addition of 40  $\mu$ L of MicroScint<sup>TM</sup> 20 (Packard) and then counted on a Wallac Micobeta counter. For compound inhibition, compounds are provided as 10 mM stocks in dimethyl sulfoxide (DMSO). Compounds are serially diluted 1:3 in 20% DMSO to create a 10 point

15 concentration-response curve and diluted 1:5 (20  $\mu$ M to 0.001  $\mu$ M final in 4% final DMSO concentration) into the reaction plate prior to addition of the reaction mixture in the filter plate to determine compound activity. Control wells contain 4% DMSO only while the baseline is established by control wells containing 0.1 M ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). The percent inhibition values for each of

20 the 10 concentrations are calculated from control wells on each plate and the 10-point concentration response data are subsequently analyzed using ActivityBase software (IDBS) using a 4-parameter logistic equation and absolute  $IC_{50}$  values estimated from the resulting curve fit. The FGFR1 and FGFR3 enzyme assays have Minimum Significant Ratios (MSR) for the estimated  $IC_{50}$  of 1.38 and 1.47, respectively. The

25  $IC_{50}$  results for Example 1 for FGFR1 and FGFR3 in these assays are estimated to be 0.0077 and 0.0064  $\mu$ M, respectively. This data demonstrates that certain compounds of the present invention are potent FGFR1 and FGFR3 enzyme inhibitors.

FGF9 induced p-ERK with BSA

-11-

Human RT112 bladder carcinoma cells are seeded at a density of 5,000 cells per well in 100  $\mu$ L RPMI 1640 (Gibco 11875-085) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS, Gibco 10082-147) and 1% of a penicillin/streptomycin solution (Gibco 15140-122) in CELLBIND® 96 well plates (Corning 3340) and incubated

5 overnight at 37 °C. The next morning the growth medium is removed and replaced with 100  $\mu$ L RPMI 1640 supplemented with 20 mg/mL bovine serum albumin (BSA). After 3 hours of incubation at 37 °C, 20  $\mu$ L of 3x serially diluted compounds in RPMI 1640 with 20 mg/mL BSA in 6% DMSO are added to each well. This yielded a 10 point dose-response curve ranging from 10 - 0.005  $\mu$ M in 1% DMSO. The

10 incubation is continued for 1 hour at 37 °C. The cells are stimulated with 50  $\mu$ L of a 50  $\mu$ g/mL FGF9 (R&D Systems 273-F9) solution in serum free RPMI to give a final concentration of 500 ng/mL FGF9. Cells are fixed by the addition of 30  $\mu$ L of a 25% formaldehyde solution in phosphate buffered saline (PBS) (3.7% formaldehyde final concentration), and incubated 30 minutes at RT. Cells are washed 3x with PBS,

15 followed by the addition of 100  $\mu$ L of cold methanol and incubated for 30 minutes at -20 °C. The methanol is removed and the cells are treated with PBS containing 0.1% TRITON® X-100 (PBST), washed 3x with PBS, and incubated 15 minutes at RT. Cells are then incubated overnight at 4 °C with gentle shaking in 50  $\mu$ L of a 1:400 dilution of the p-p44/42 MAPK primary antibody (Cell Signaling 9101S) in PBS

20 supplemented with 2% BSA, 0.01% Phosphatase Inhibitor Cocktail 1 (Sigma P2850), 0.01% Phosphatase Inhibitor Cocktail 2 (Sigma P5726), and 0.01% Protease Inhibitor Cocktail (Sigma P8340). The next morning, plates are washed 2x with PBST and 2x with PBS, followed by a 1 hour RT incubation in the dark in 80  $\mu$ L of a 1:1000 dilution of the Alexa Fluor 488 goat anti-rabbit IgG H+L secondary antibody

25 (Invitrogen A11034) in PBS with 1% BSA and 0.1% of Phosphatase Inhibitor Cocktail 1, 0.01% Phosphatase Inhibitor Cocktail 2, and 0.01% Protease Inhibitor Cocktail. Cells are washed 3x with PBS, followed by the addition of 100  $\mu$ L of a 1:200 dilution of propidium iodide (PI) (Molecular Probe P-3566) in PBS and then incubated in the dark for 1 hour. The p-ERK positive cells and total cells per well are

30 identified with the ACUMEN EXPLORER™ (GFP LabTech Ltd) using optical filter 500-530 nm and 575-640 nm for Alexa 488 and PI, respectively. The total mean

-12-

intensity for pERK/well using the Alexa 488 values is subsequently converted to percent inhibition using values obtained from MIN (10  $\mu$ M positive control compound in DMSO) and MAX (DMSO alone) controls run on the same plate. The percentage inhibition values and the 10-point concentration response data are

5 subsequently analyzed using a 4-parameter sigmoidal dose response equation and relative IC<sub>50</sub> values are estimated from the resulting curve. The FGF9 induced p-ERK with BSA assay has a Minimum Significant Ratio (MSR) for the estimated IC<sub>50</sub> of 2.7. The IC<sub>50</sub> for Example 1 in this assay is estimated to be 0.0004  $\mu$ M. This data demonstrates that certain compounds of the present invention are potent inhibitors of

10 FGF9 induced ERK phosphorylation in human cancer cells.

AlphaScreen SureFire Detection of ERK phosphorylation (Thr202/Tyr204) in Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC)

The effect of compounds on the inhibition of FGF receptor 1 is measured by

15 monitoring the phosphorylation of ERK (pERK) in response to basic-Fibroblast growth factor (b-FGF) stimulation in Human Umbilical Endothelial cells (HUVEC). The levels of pERK formed are measured using the ALPHASCREEN® SUREFIRE® system (TGR Biosciences, TGRES50K). This is a homogeneous assay format utilizing the immuno-sandwich capture of the phosphorylated analyte followed by

20 detection using antibody-coated ALPHASCREEN® beads (Perkin Elmer) to generate an amplified signal.

HUVEC cells are recovered and maintained in growth medium consisting of endothelial cell basal medium (Clonetics, CC-3132) supplemented with 10% FBS 0.4% bovine brain extract 0.1% hydrocortisone, 0.1% gentamicin sulfate

25 amphotericin-B, and 0.1% epidermal growth factor, human recombination until passage 7. For the assay, cells are harvested by standard procedures and then counted. Cells (20,000/well) are plated in 100  $\mu$ L of growth medium into 96 well Poly-D-Lysine coated plates (BD, 354640). Plates are incubated overnight at 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>.

30 On the day of the assay, cells are serum starved in 100  $\mu$ L EBM (endothelial cell basal) medium containing 1.5% FBS and 20 mg/mL BSA for 3 hours at 37 °C,

-13-

5% CO<sub>2</sub>, then treated with 20  $\mu$ M of 3x serially diluted compounds in starvation medium for 1 hour at 37 °C. This yielded a 10 point concentration-response curve ranging from 10-0.005  $\mu$ M in 1% DMSO. After 1 hour compound treatment, cells are stimulated with 50  $\mu$ L b-FGF (Sigma, F0291, final b-FGF concentration 50 ng/mL) at 37 °C for 15 minutes. In the wells containing cells and 50  $\mu$ L stimulator b-FGF yields MAX signal, and cells with 10  $\mu$ M positive control compound and 50  $\mu$ L stimulator b-FGF as MIN. The medium then is removed and 50  $\mu$ L of 1x SUREFIRE® Lysis Buffer (TGR Biosciences SUREFIRE® Kit component) is added/well and incubation continued at RT for 10 minutes with gentle shaking. For pERK detection, 6  $\mu$ L lysate and 10  $\mu$ L reaction mixture (60 parts reaction buffer/10 parts activation buffer/0.6 part each of donor and acceptor beads, Perkin Elmer, 6760617R) are transferred to a 384 well microplate (Perkin Elmer, 6006280). The plate is sealed and incubated at RT for 2 hours with gentle shaking and then read on Perkin Elmer EnVision plate reader equipped with a TurboModule using standard ALPHASCREEN® settings (Ex<sub>680nm</sub> and Em<sub>520-620nm</sub>). The emission data is converted to percent inhibition determined from MAX (DMSO alone) and MIN (10  $\mu$ M positive control compound in DMSO) controls on each plate and ten-point compound concentration data are then fit to a four-parameter logistic equation using ACTIVITYBASE® 4.0 and the IC<sub>50</sub> is estimated. The ALPHASCREEN® SUREFIRE® Detection of ERK phosphorylation ((Thr202/Tyr204) assay has a Minimum Significant Ratio (MSR) for the IC<sub>50</sub> of 2.1. The IC<sub>50</sub> of Example 1 in this assay is estimated to be 0.0006  $\mu$ M. This data demonstrates that certain compounds of the present invention are potent inhibitors of bFGF induced ERK phosphorylation in Human Umbilical Endothelial cells.

25 EGFR *in vivo* target inhibition assay

Female nude mice (CD1/nu/nu) are acclimated for 1 week prior to treatment. Animals are grouped into positive control, negative control and compound treatment groups. Compound (formulated in 10% Acacia), positive control (10% Acacia), and negative control (10% Acacia) are administered by oral gavage. Compound doses are in the range of 0.15 to 25 mg/kg. After 2 hours, the compound treatment group and the positive control group are treated with freshly prepared mouse bFGF (6

-14-

μg/animal, Biosource PMG0033) in saline administered intravenously. The negative control group is treated with saline administered intravenously. Mice are sacrificed 10 minutes post intravenous dose. Animal heart is harvested and homogenized for 10 seconds in 300 μL of ice cold lysis buffer (RIPA; Boston BioProduct BP-115) containing 1:100 diluted of inhibitors (phosphatase inhibitor cocktail I Sigma P2850; phosphatase inhibitor cocktail II Sigma P5726 and protease inhibitor cocktail Sigma P8340). Homogenates are centrifuged at 14,000 RPM for 15 minutes and supernatants are transferred to a 96-well plate. Protein level is determined by COOMASSIE PLUS™ protein assay method (Pierce # 1856210). Assay procedures are the same per manufacturer's recommendation (see instruction booklet included in the assay kit).

Heart tissue homogenates are analyzed using MSD® phospho-Erk ELISA (Meso Scale Discovery, catalog number N41CB-1) to determine tissue phospho-Erk level. The ELISA procedures are the same per manufacturer's recommendation (see instruction booklet included in the assay kit; the only modification is that 0.2% sodium dodecyl sulfate is added to the lysis buffer). Positive control is used as minimum phospho-Erk inhibition (0%) and the negative control is used as maximum phospho-Erk inhibition (100%). Percent inhibition of compound treated groups is calculated relative to the maximum and minimum inhibition groups. TEC<sub>90</sub> is calculated from a dose response study and is the concentration necessary to achieve 90% inhibition at this time point. For example, the compound of Example 1 has an estimated TEC<sub>90</sub> of 28 nM. This data demonstrates that certain compounds of the present invention are potent inhibitors of bFGF induced ERK phosphorylation *in vivo*.

To assess the activity of this compound against Kdr, female nude mice (CD1/nu/nu) are acclimated and treated as described above except VEGF is used to induce Kdr autophosphorylation {VEGF (6 ug/animal, R & D Systems 493-MV/CF). Heart tissues are collected and homogenized as described above. The resulting homogenates are analyzed using MSD® phospho-Kdr ELISA (Meso Scale Discovery, catalog number N41ZA-1) to determine tissue phospho-Kdr level. The ELISA procedures are the same per manufacturer's recommendation (see instruction booklet included in the assay kit; the only modification is that 0.2% sodium dodecyl sulfate is

-15-

added to the lysis buffer). The positive control group is treated with VEGF 96 ug/animal) in saline administered intravenously (as minimum p-KDR inhibition of 0%). The negative control group is treated with saline administered intravenously (as maximum p-KDR inhibition of 100%). Percent inhibition of compound treated groups is calculated relative to the maximum and minimum inhibition groups. TED<sub>50</sub> is calculated from a dose response study and is the dose necessary to achieve 50% inhibition at this time point. For example, the compound of Example 1 has an estimated TED<sub>50</sub> of 1.34 mg/kg. The TEC<sub>90</sub> is calculated from a dose response study and is the concentration necessary to achieve 90% inhibition at this time point. For example, the compound of Example 1 has an estimated TEC<sub>90</sub> of 252 nM. This data demonstrates that certain compounds of the present invention are less potent inhibitors of VEGF induced Kdr phosphorylation *in vivo* compared to certain previously known FGFR inhibitors.

#### Xenograft tumor models

One of Human bladder cancer cells RT112 (European Collection of Cell Cultures), human multiple myeloma cells OPM-2 (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures), human non-small cell lung cancer (NSCL) cells NCI-H460 (American Type Culture Collection), human pancreatic cancer cells BxPC-3 (American Type Culture Collection) or human gastric cancer cells SNU-16 (American Type Culture Collection) are expanded in culture, according to KOREAN CELL LINE BANK (KCLB) recommendations, harvested and injected subcutaneously onto the rear flank of nude mice. When tumors are established (7-21 days after implant), animals are randomized and grouped into control and test groups. Test compound is prepared in an appropriate vehicle (i.e. formulated in 10% Acacia), and the test compound and a vehicle control are administered by oral gavage. Tumor response is determined by tumor volume measurement performed twice a week during the course of treatment and reported as percent inhibition of tumor volume versus the vehicle control group. The compound of Example 1 demonstrated dose dependent anti-tumor activity in several xenograft tumor models. For example, in the bladder tumor model (RT-112), when dosed at 3 mg/kg (QD for 21 days), 41.3%

-16-

inhibition was achieved; when dosed at 3 mg/kg (BID for 21 days), 85.9% inhibition was achieved. In the gastric tumor model (SNU-16), when dosed at 3 mg/kg (QD for 17 days), 62% inhibition was achieved; when dosed at 3 mg/kg (BID for 17 days), 83% inhibition was achieved. In the multiple myeloma tumor model (OPM-2), when  
5 dosed at 3 mg/kg (QD for 21 days), 68% inhibition was achieved; when dosed at 3 mg/kg (BID for 21 days), 84% inhibition was achieved. In the NSCLC tumor model (NCI-H460), when dosed at 3 mg/kg (QD for 17 days), 46% inhibition was achieved; when dosed at 3 mg/kg (BID for 17 days), 69% inhibition was achieved. In the  
10 pancreatic tumor model (BxPC-3), when dosed at 3 mg/kg (QD for 21 days), 1% inhibition was achieved; when dosed at 3 mg/kg (BID for 21 days), 55% inhibition was achieved. This data demonstrates that certain compounds of the present invention are inhibitors of xenograft human tumor growth in several animal models.

The compounds of the present invention are preferably formulated as pharmaceutical compositions administered by a variety of routes. Most  
15 preferably, such compositions are for oral or intravenous administration. Such pharmaceutical compositions and processes for preparing same are well known in the art. *See, e.g.*, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (D. Troy, *et al.*, eds., 21<sup>st</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

20 The compounds of the present invention are generally effective over a wide dosage range. For example, dosages per day normally fall within the range of about 0.5 to about 100 mg/kg of body weight. In some instances dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, and  
25 therefore the above dosage range is not intended to limit the scope of the invention in any way. It will be understood that the amount of the compound actually administered will be determined by a physician, in the light of the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound or compounds administered, the age, weight, and  
30 response of the individual patient, and the severity of the patient's symptoms.

-17-

We Claim:

1. A compound which is (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.  
5
2. A compound of Claim 1 which is (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 3. A pharmaceutical composition comprising a compound or salt of Claim 1 or 2 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.
4. A compound or salt of Claim 1 or 2 for use in therapy.
- 15 5. A compound or salt of Claim 1 or 2 for the treatment of cancer.
6. The compound of Claim 5 wherein the cancer is non-small cell lung cancer.
7. The compound of Claim 5 wherein the cancer is gastric cancer.
- 20 8. The compound of Claim 5 wherein the cancer is multiple myeloma.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/033487

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 A61K31/4439  
ADD.

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 A61K A61P

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, 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        | WO 02/10137 A2 (SIGNAL PHARM INC [US]; BHAGWAT SHRIPAD S [US]; SATOH YOSHITAKA [US]; S) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application examples 133-140 | 1-8                   |
| A        | EP 1 510 516 A1 (EISAI CO LTD [JP]) 2 March 2005 (2005-03-02) cited in the application examples                                                                | 1-8                   |

☐ 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.

\*8\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2010

Date of mailing of the international search report

09/07/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fazzi, Raffaella

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/033487

| Patent document<br>cited in search report |               | Publication<br>date |            | Patent family<br>member(s) |  | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------|---------------------|------------|----------------------------|--|---------------------|
| WO 0210137                                | A2            | 07-02-2002          | AU         | 7908901 A                  |  | 13-02-2002          |
|                                           |               |                     | AU         | 2001279089 B2              |  | 02-02-2006          |
|                                           |               |                     | CA         | 2417650 A1                 |  | 07-02-2002          |
|                                           |               |                     | EP         | 1313711 A2                 |  | 28-05-2003          |
|                                           |               |                     | JP         | 2004513882 T               |  | 13-05-2004          |
|                                           |               |                     | NZ         | 524045 A                   |  | 30-07-2004          |
|                                           |               |                     | ZA         | 200300886 A                |  | 09-03-2005          |
| <hr/>                                     |               |                     |            |                            |  |                     |
| EP 1510516                                | A1            | 02-03-2005          | AU         | 2003241925 A1              |  | 19-12-2003          |
|                                           |               |                     | CA         | 2482838 A1                 |  | 11-12-2003          |
|                                           |               |                     | CN         | 1656079 A                  |  | 17-08-2005          |
|                                           |               |                     | WO         | 03101968 A1                |  | 11-12-2003          |
|                                           |               |                     | JP         | 4414881 B2                 |  | 10-02-2010          |
|                                           |               |                     | US         | 2009054397 A1              |  | 26-02-2009          |
|                                           |               |                     | US         | 2005208582 A1              |  | 22-09-2005          |
| US                                        | 2005261339 A1 |                     | 24-11-2005 |                            |  |                     |
| <hr/>                                     |               |                     |            |                            |  |                     |

## COMPUESTOS VINIL INDAZOLILO

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) ha  
5 sido reconocido como un mediador importante de muchos  
procesos fisiológicos, tal como morfogénesis durante el  
desarrollo y angiogénesis. La familia del receptor del factor  
de crecimiento de fibroblastos (FGFR) consiste de cuatro  
miembros (FGFR1-FGFR4), los cuales son glicoproteínas  
10 compuestas de dominios tipo inmunoglobulina (Ig) de  
transmembrana hidrofóbica, una región de transmembrana  
hidrofóbica y una parte citoplásmica que contiene un dominio  
de tirosina cinasa. El enlace de FGF conduce a la  
dimerización de FGFR, seguida por autofosforilación del  
15 receptor y activación de las trayectorias de señalización  
cadena abajo. La activación del receptor es suficiente para  
el reclutamiento y activación de socios de señalización  
cadena abajo específicos que participan en la regulación de  
los diversos procesos tales como crecimiento celular,  
20 metabolismo celular y supervivencia celular. Por  
consiguiente, la trayectoria de señalización de FGF/FGFR  
tiene efectos pleyotrópicos en muchos procesos biológicos  
críticos para la proliferación, migración, invasión, y  
angiogénesis de célula de tumor.

25 Los vinil indazoles son conocidos en el arte para

el tratamiento de cáncer. Ver por ejemplo, WO0210137 y WO2003101968. Los inhibidores del FGFR también son conocidos en el arte. Ver por ejemplo, WO2002022598.

La presente invención proporciona nuevos compuestos  
5 vinyl indazolilo que se cree tienen uso clínico para el tratamiento de trastornos proliferativos tal como cáncer y particularmente en trastornos mediados por desregulación de FGF y/o FGFR.

Adicionalmente, ciertos compuestos de la presente  
10 invención tienen potencia superior de FGFR1 y FGFR3 en comparación con ciertos inhibidores del FGFR previamente conocidos.

La presente invención proporciona un compuesto el cual es (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.  
15

La presente invención también proporciona el compuesto el cual es (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.  
20

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de cáncer en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCL), cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de colon,  
25

mieloma múltiple, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer de célula renal, glioblastoma, y ~~cáncer~~ testicular en un mamífero que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal

5 tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto o sal de la presente invención.

Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o sal de la presente invención en combinación con uno o más portadores,

10 diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad particular, la composición adicionalmente comprende uno o más agentes terapéuticos.

Esta invención también proporciona un compuesto o sal de la presente invención para el uso en terapia.

15 Adicionalmente, esta invención proporciona el uso de un compuesto o sal de la presente invención en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de cáncer. En particular estos cánceres se seleccionan del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer

20 gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de colon, mieloma múltiple AML, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer de célula renal, glioblastoma, y cáncer testicular. Más particularmente, los cánceres se seleccionan del grupo que

25 consiste de cáncer de mama, cáncer de pulmón de célula no

pequeña, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer de célula renal, glioblastoma, y cáncer testicular. Muy particularmente el 5 cáncer es cáncer de pulmón de célula no pequeña. Muy particularmente el cáncer es cáncer gástrico. Muy particularmente el cáncer es mieloma múltiple. Además, esta invención proporciona una composición farmacéutica para el 10 tratamiento de cáncer seleccionado del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de 15 tiroides, cáncer de célula renal, glioblastoma, y cáncer testicular que comprende un compuesto o sal de la presente invención como un ingrediente activo.

El artesano experto apreciará que el (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol racémico se puede producir 20 esencialmente como se describe para el (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol partiendo desde el 1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etanol racémico en lugar de (S)-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etanol. Adicionalmente, el artesano experto apreciará que 25

el (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol contiene un centro quiral. Es preferido que el (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol exista como un enantiómero único. El enantiómero único se puede preparar comenzando con reactivos quirales o por técnicas sintéticas estereoselectivas o estereoespecíficas. Alternativamente, el enantiomérico único se puede aislar a partir de mezclas por técnicas de cristalización o cromatográficas quirales estándares.

Se entenderá por el lector experto que todos los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales. Los compuestos de la presente invención son aminas, y por consiguiente reaccionar con cualquiera de un número de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Tales sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el arte. Ver, por ejemplo, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 66, No. 1, Enero 1977.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se ilustra en las preparaciones y ejemplos posteriores. El nombramiento de las siguientes preparaciones

y ejemplos se hace usando la característica de nombramiento Struct=Name en ChemDraw® Ultra 10.0.

#### Preparación 1

5                   1-(3,5-Dicloropiridin-4-il)etanol

A un matraz de fondo redondo de 12 L de 3 cuellos se agrega tetrahidrofurano (THF, 3 L) y diisopropilamina (DIPA, 315 mL, 2.24 mol) y se enfría a -78 °C. Se agrega lentamente n-butil litio (1.6 M en hexanos, 1400 mL, 2.24  
10 mol). Después que la adición se completa y la temperatura se ha establecido a -78 °C se agrega lentamente una solución de 3,5-dicloropiridina (296.7 g, 2.00 mol) la cual inmediatamente forma una solución amarilla que cambia a una suspensión de color rojizo. Después que la adición se  
15 completa y la temperatura se ha establecido a -78 °C se agrega lentamente acetaldehído (230 mL, 4.05 mol) en THF (600 mL). Se continúa la agitación a -78 °C. Después de 3 horas, se remueve el baño de hielo seco y se comienza el enfriamiento de la reacción por la adición por goteo de  
20 cloruro de amonio acuoso saturado (1 L). La reacción se deja templar a temperatura ambiente (RT) durante la noche con agitación. La mezcla se diluye con metil-terc-butiléter (MTBE, 2 L), cloruro de amonio acuoso saturado (1 L) y agua (2 L). Los orgánicos se dividen y lavan con cloruro de sodio  
25 acuoso saturado (salmuera). La capa acuosa se extrae con MTBE

(1.5 L). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y concentran in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice [25% acetato de etilo (EA) en hexanos] para producir el compuesto del título como un aceite rojo. Rendimiento: 352 g (90%). MS (ES)  $m/z$  192  $[M+1]^+$ .

## Preparación 2

### (S)-1-(3,5-Dicloropiridin-4-il)etanol

10 La mezcla de estereoisómeros obtenida en la reacción anterior se separa en una columna CHIRALPAK® AD-H eluyendo con 90% heptanos/10% etanol. El pico 2 es el enantiómero deseado. Para establecer la configuración absoluta se disuelve una muestra del producto en  $CDCl_3$ ,  
15 (concentración final de 100 mg/mL). El dicroísmo circular vibracional (VCD) y espectros infrarrojos (IR) se obtienen con una resolución de 4  $cm^{-1}$  usando un espectrómetro ChiralIR FT VCD (BioTools Inc ®) con una celda IR equipada con ventanas de  $BaF_2$  una longitud de trayectoria de 100 mm. El  
20 VCD e IR se colectan por 6 horas con 150  $\mu l$  de la muestra. Los datos se presentan sin correcciones o procesamiento de datos adicional. Las frecuencias vibracionales e intensidades de VCD y absorción se obtienen optimizando el conórmero de energía más baja por función Gausiana al nivel B3PW91/6-31G\*\*  
25 en un grupo Linux, y los espectros correspondientes se

simulan usando una anchura de banda Lorentzian de dicroísmo circular vibracional de 6 cm<sup>-1</sup>. El análisis anterior muestra que el producto es el isómero S. Rendimiento: 84.37 g (27%). MS (ES) *m/z* 192 [M+1]<sup>+</sup>.

5

### Preparación 3

Metansulfonato de (S)-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etilo

El (S)-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etanol (5.02 g, 26.14 mmol) se disuelve en diclorometano (DCM, 100 mL) y el  
10 matraz se enfría en un baño de hielo. Se agrega trietilamina (TEA, 3.5 mL, 25.11 mmol) seguida por la adición por goteo de cloruro de metansulfonilo (2.2 mL, 28.42 mmol). El baño de hielo se remueve y la reacción se deja templar a RT. Después de 4 horas, la reacción se enfría con agua (100 ml) y se  
15 separan las capas. La capa acuosa se extrae con DCM (50 mL) seguido por alcohol isopropílico al 20% (IPA)/cloroformo (50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran in vacuo. Rendimiento: 7.15 g, (100%). MS (ES) *m/z* 270 [M+1]<sup>+</sup>.

20

### Preparación 4

4-Yodo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol

En un matraz de 3 cuellos de 1 l equipado con barra agitadora magnética, manto de nitrógeno y sonda de  
25 temperatura interna se disuelve 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-

2H-piran (34 g, 156 mmol) en acetonitrilo (ACN, 400 mL). Se  
agrega 4-yodopirazol (29.34 g, 149.74 mmol) seguido por  
carbonato de cesio (73.4 g, 223.02 mmol). La mezcla se agita  
a RT por 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través  
5 de CELITE®, la torta del filtro se lava con ACN y el filtrado  
se concentra a un aceite dorado. Se usa sin purificación  
adicional. Rendimiento: 47.819 g (99%). MS (ES)  $m/z$  323  
[M+1]<sup>+</sup>.

10

## Preparación 5

## 5-(terc-Butildimetilsililoxi)-1H-indazol

Un recipiente de reacción de 10 l se carga con N,N-  
dimetilformamida (DMF, 2.50 L), 5-hidroxiindazol (150.20 g,  
1.12 mol) y 1H-imidazol (114.35 g, 1.68 mol). La mezcla se  
15 enfría a 0 °C y se agrega terc-butildimetilclorosilano  
(253.16 g, 1.68 mol) durante 0.5 horas. La mezcla se agita a  
18 °C por 3 horas. Se agrega agua (2.5 L) a la reacción  
lentamente con un baño de hielo a 5 °C para mantener una  
temperatura interna a alrededor de 20 °C. La mezcla se  
20 transfiere a un embudo de separación y se extrae con EA (2 x  
2.5 L). Los extractos se combinan y lavan con agua (3 x 2.5  
L) y salmuera. Las soluciones orgánicas se secan sobre  
sulfato de sodio anhidro, se filtran, y evaporan a un aceite  
rojo. El aceite se pasa a través de una almohadilla de gel de  
25 sílice y se eluye con eluyente (0% a 30% EA en hexano) para

proporcionar el compuesto del título como un aceite anaranjado el cual se cristaliza. Rendimiento: 300 g (100%).

MS (ES)  $m/z$  249  $[M+1]^+$ .

5

## Preparación 6

## 5-(terc-Butildimetilsililoxi)-3-yodo-1H-indazol

Una solución de 5-(terc-butildimetilsililoxi)-1H-indazol (300.00 g, 1.21 mol) se enfría en DCM (4.00 L) a 10 °C en un recipiente de reactor enchaquetado de 10 L. A la  
10 solución resultante se agrega N-yodosuccinimida (298.89 g, 1.33 mol) en porciones durante 0.5 horas. La mezcla se agita a RT por 3 horas para producir la conversión completa como se indica por cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) y cromatografía de capa delgada (TLC). La mezcla se  
15 enfría a 10 °C y se apaga con agua (2.5 L). La mezcla se transfiere a un embudo de separación y la capa acuosa se extrae en DCM (2.5 L). Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución de tiosulfato de sodio acuoso al 10% (5 L) y salmuera. La solución orgánica se seca sobre sulfato  
20 de magnesio, se filtra y concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado. Rendimiento: 388 g (90%). MS (ES)  $m/z$  375  $[M+1]^+$ .

## Preparación 7

5-(terc-Butildimetilsililoxi)-3-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

Una solución de 5-(terc-butildimetilsililoxi)-3-yodo-1H-indazol (387.00 g, 1.08 mol) se enfría en DCM (2.50 L) y THF (1.00 L) a 10 °C en un recipiente de reactor enchaquetado de 10 L. A la mezcla resultante se agrega ácido metansulfónico (14.0 mL, 216.02 mmol), seguido por 3,4-dihidro-2H-piran (296 mL, 3.24 mol) durante 0.5 horas, se observa una ligera exoterma. La mezcla se agita a RT por 3 horas. La reacción se enfría a 10 °C y se apaga con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 L). La mezcla se diluye con agua (2 L) y la capa acuosa se extrae con DCM (2 L). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (2 L) y salmuera. La mezcla orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra in vacuo. El residuo se eluye a través de una almohadilla de gel de sílice con eluyente (0 a 10% EA/hexanos) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 150 g (31%). MS (ES)  $m/z$  459  $[M+1]^+$ .

20

## Preparación 8

(E)-1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-(2-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)vinil)-1H-indazol-5-ol

Una mezcla de 5-(terc-butildimetilsililoxi)-3-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (14 g, 30.54 mmol) en

25

DMF (150 mL) se esparce con nitrógeno por 10 minutos en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml equipado con agitación magnética, sonda de temperatura, y condensador con septos. A la solución resultante se agrega tributilamina  
5 (TBA, 6.7 g, 36.1 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (7.0 g, 43.18 mmol) y se continua esparciendo por 10 minutos. A la mezcla resultante se agrega cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.45 g, 0.63 mmol) y se continua esparciendo por unas 0.5 horas adicionales. La  
10 mezcla se calienta a 95-100 °C por 18 horas. La mezcla de reacción se enfría por debajo de 40 °C y se carga con 4-yodo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol (9.8 g, 30.42 mmol). A la mezcla resultante se agrega octahidrato de hidróxido de bario (19.3 g, 60.3 mmol) y agua (13 mL) y  
15 continua esparciendo por 10 minutos. Se agrega complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) y DCM (1.3 g, 1.56 mmol) a la reacción y se continua esparciendo por 0.5 horas. La mezcla se calienta a 95 °C bajo nitrógeno por 3 horas. La mezcla se diluye con EA y se filtra  
20 a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla se lava con salmuera (400 mL) y las capas de filtrado se separan. La capa orgánica se lava con salmuera y las capas acuosas combinadas se extraen con EA. Las soluciones orgánicas se combinan y concentran a un aceite marrón. El  
25 aceite se disuelve en DCM (100 mL) y se agrega a una

29

almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se eluye con eluyente (50% EA en hexanos seguido por 70% EA en hexanos) para proporcionar un aceite marrón claro. Se tritura con MTBE (100 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 5 g (37%). MS (ES)  $m/z$  439  $[M+1]^+$ .

#### Preparación 9

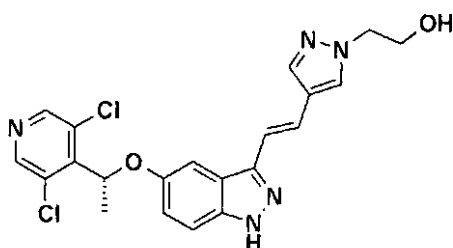
5-((R)-1-(3,5-Dicloropiridin-4-il)etoxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-((E)-2-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)vinil)-1H-indazol

En un matraz de fondo redondo de 250 ml de 3 cuellos equipado con una sonda de temperatura interna, condensador de reflujo, manto de nitrógeno y barra agitadora magnética, el (E)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-(2-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)vinil)-1H-indazol-5-ol (10.0 g, 22.83 mmol) y carbonato de cesio (7.88 g, 23.94 mmol) se forman en pasta aguada en ACN (92 mL) y se calienta a 60 °C. A la suspensión, se agrega metansulfonato de (S)-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etilo (7.03 g, 26.02 mmol) y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a RT, los sólidos se filtran y lavan con ACN. El filtrado se concentra y el residuo se purifica por cromatografía de gel en sílice (2-4% (amoníaco 2 M en metanol)/DCM). Las fracciones de producto se combinan y concentran in vacuo a una espuma blanca. Rendimiento: 12.5 g (86%). MS (ES)  $m/z$  612

$[M+1]^+$ .

### Ejemplo 1

(R) - (E) - 2 - (4 - (2 - (5 - (1 - (3,5-Dicloropiridin-4-il)etoxi) - 1H-indazol-3-il)vinil) - 1H-pirazol-1-il)etanol



10

Un matraz de fondo redondo de 250 ml de 3 cuellos equipado con un embudo de adición, manto de nitrógeno, sonda de temperatura interna y agitador magnético se carga con metanol (57 ml) y se enfría en un baño de hielo. A la solución resultante, se agrega cloruro de acetilo (20 ml, 281.03 mmol) lentamente a través de un embudo de adición. A la solución, se agrega 5-((R)-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-((E)-2-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)vinil)-1H-indazol (7.1 g, 11.59 mmol) disuelto en metanol (40 mL) vía embudo de adición. Después que la adición se completa, el baño de hielo se remueve, se calienta a RT y la mezcla se agita por 4 horas. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* a una espuma amarilla. La espuma se disuelve en metanol (10 mL) y se agrega lentamente a una solución de bicarbonato

de sodio acuoso saturada (120 mL). La mezcla se agita a RT por 30 minutos. La mezcla se filtra, el sólido se lava con agua (100 ml), y se seca bajo vacío. El sólido se recristaliza a partir de EA caliente/metanol/hexanos para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 2.1 g (41%). MS (ES)  $m/z$  444  $[M+1]^+$ .

La regulación anormal de la trayectoria de FGF/FGFR ha estado implicada en muchas formas de malignidades humanas. Los FGFRs y FGFs frecuentemente son expresados en numerosos cánceres, y su expresión frecuentemente está correlacionada con pobre prognosis. Las mutaciones de activación en el dominio de cinasa de FGFR se han encontrado en varios tipos de tumores, incluyendo mama, NSCLC, vejiga, gástrico, próstata, colon, y mieloma múltiple. La amplificación genómica del sitio de FGFR también se detectó en muchos pacientes con cáncer de mama, gástrico, y mieloma múltiple. La sobre-expresión de FGFRs y FGFs también se ha encontrado en muchos diferentes tipos de tumores tales como cánceres de vejiga, mieloma múltiple, próstata, y pulmón. Otros cánceres que pueden beneficiarse de la terapia inhibidora de trayectoria de la familia de FGFR incluyen AML, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer pancreático, cáncer de célula renal, glioblastoma, y cáncer testicular. Además de sus roles en la formación y progresión del tumor, los FGFs y FGFRs también

son reguladores clave de la angiogénesis, especialmente durante el crecimiento de tumor. El eje FGF/FGFR también juega un papel importante en el aumento de otras células estromales de tumor tales como fibroblastos asociados a 5 cáncer. La sobre-regulación de los FGFs también conduce a la resistencia a anti-angiogénicos y otras quimioterapias. Finalmente, los inhibidores de molécula pequeña de FGFRs han demostrado actividades anti-tumor en varios modelos de tumos preclínicos y están siendo explorados en la clínica. Tomados 10 conjuntamente, la trayectoria de FGF/FGFR es esencial para varios procesos celulares importantes en células de cáncer. Por estas razones, las terapias dirigidas a la señalización de FGFRs y/o FGF pueden afectar tanto las células de tumor directamente como la angiogénesis de tumor.

15           Todos los compuestos ejemplificados son probados esencialmente como se describe posteriormente en al menos uno de los siguientes ensayos: Ensayo de Enzima de FGFR1 (Enlace de Filtro), el Ensayo de Enzima de FGFR3 (Enlace de Filtro), p-ERK inducida por FGF9 en ensayo basado en célula RT-112 (en 20 la presencia de BSA), la Detección en AlphaScreen SureFire de fosforilación de ERK (Thr202/Tyr204) en ensayos basados en células de Células Endoteliales de Vena Umbilical Humana (HUVEC), ensayo de inhibición in vivo dirigida a FGFR, y Modelos de xenoinjerto de cáncer de vejiga humana RT112 y 25 otros. Estos ensayos demuestran que los compuestos probados

son inhibidores de la trayectoria de la familia FGFR y tienen actividad anti-cáncer.

Ensayo de Enzima FGFR1 y FGFR3 (Enlace de Filtro)

5           La cinasa de FGFR1 o FGFR3 (0.15 ng/ $\mu$ L de FGFR1 humano o 0.32 ng/ $\mu$ L de FGFR3 humano) se incuba en 50  $\mu$ L de un amortiguador que contiene 10 mM ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetan-sulfónico (HEPES) pH 7.5, 8 mM tris(hidroximetil)aminometano (Tris-HCl), pH 7.5, 5.0 mM

10   ditiotreitól (DTT), 10.0  $\mu$ M trifosfato de adenosina (ATP), 10 mM  $MnCl_2$ , 150 mM NaCl, 0.01% TRITON® X-100, 0.5  $\mu$ Ci  $^{33}P$ -ATP, y 0.05  $\mu$ g/ $\mu$ L Poly(Glu-Tyr). La reacción se realiza en un volumen de 50  $\mu$ L a RT por 30 minutos y luego se apaga agregando 130  $\mu$ L de 10%  $H_3PO_4$ . La reacción (120  $\mu$ L) se

15   transfiere a una placa de filtros de fibra de vidrio de 1.0  $\mu$ m de 96 cavidades, se incuba a RT por 20-30 minutos y luego se lava 3x en un TITERTEK® Zoom con 0.5%  $H_3PO_4$ . Las cavidades se secan con aire antes de la adición de 40  $\mu$ L de MicroScint<sup>TM</sup> 20 (Packard) y luego se cuentan en un contador

20   Wallac Micobeta. Para la inhibición del compuesto, los compuestos se proporcionan como concentrados 10 mM en dimetil sulfóxido (DMSO). Los compuestos son diluidos en serie 1:3 en 20% DMSO para crear una curva de concentración-respuesta de 10 punto y se diluyen 1:5 (20  $\mu$ M a 0.001  $\mu$ M final en 4% de

25   concentración final de DMSO) en la placa de reacción antes de

la adición de la mezcla de reacción en la placa de filtro para determinar la actividad del compuesto. Las cavidades de control contienen 4% DMSO solamente mientras que la línea basal se establece por las cavidades de control que contienen ácido etilendiamintetraacético (EDTA) 0.1 M. El porcentaje de valores de inhibición para cada una de las 10 concentraciones se calcula de las cavidades de control en cada placa y los datos de concentración-respuesta de 10 puntos se analizan posteriormente usando software ActivityBase software (IDBS) usando una ecuación logística de 4 parámetros y valores  $IC_{50}$  absolutos estimados del ajuste de curva resultante. Los ensayos de enzima de FGFR1 y FGFR3 tienen Relaciones Significativas Mínimas (MSR) para la  $IC_{50}$  estimada de 1.38 y 1.47, respectivamente. Los resultados de  $IC_{50}$  para el Ejemplo 1 para FGFR1 y FGFR3 en estos ensayos se estima que son 0.0077 y 0.0064  $\mu M$ , respectivamente. Estos datos demuestran que ciertos compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de enzima de FGFR1 y FGFR3.

#### p-ERK inducida por FGF9 con BSA

Las células de carcinoma de vejiga RT112 humana se siembran a una densidad de 5,000 células por cavidad en 100  $\mu L$  de RPMI 1640 (Gibco 11875-085) suplementado con 10% suero bovino fetal (FBS, Gibco 10082-147) y 1% de una solución de penicilina/estreptomicina (Gibco 15140-122) en placas de 96

cavidades CELLBIND® (Corning 3340) y se incuban durante la noche a 37 °C. A la mañana siguiente el medio de crecimiento se remueve y reemplaza con 100 µL de RPMI 1640 suplementado con 20 mg/mL de albúmina de suero bovino (BSA). Después de 3 horas de incubación a 37 °C, se agregan a cada cavidad 20 µL de 3x compuestos serialmente diluidos en RPMI 1640 con 20 mg/mL de BSA en 6% DMSO. Esto produce una curva de dosis-respuesta de 10 puntos que varías desde 10 - 0.005 µM en 1% DMSO. La incubación se continúa por 1 hora a 37°C. Las células se estimulan con 50 µL de una solución de 50 µg/mL de FGF9 (R&D Systems 273-F9) en RPMI libre de suero para producir una concentración final de 500 ng/mL de FGF9. Las células se fijan por la adición de 30 µL de una solución de formaldehído al 25% en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) (3.7% de concentración final de formaldehído), y se incuban 30 minutos a RT. Las células se lavan 3x con PBS, seguido por la adición de 100 µL de metanol frío y se incuban por 30 minutos a -20 °C. El metanol se remueve y las células se tratan con PBS que contiene 0.1% TRITON® X-100 (PBST), se lavan 3x con PBS, y se incuban 15 minutos a RT. Las células luego se incuban durante la noche a 4 °C con sacudimiento leve en 50 µL de una dilución 1:400 del anticuerpo primario p-p44/42 MAPK (Cell Signaling 9101S) en PBS suplementado con 2% BSA, 0.01% Coctel 1 de Inhibidor de Fosfatasa (Sigma P2850), 0.01% Coctel 2 de Inhibidor de

Fosfatasa (Sigma P5726), y 0.01% Coctel de Inhibidor de Proteasa (Sigma P8340). A la mañana siguiente, las placas se lavan 2x con PBST y 2x con PBS, seguido por una incubación a RT de 1 hora en la oscuridad en 80 uL de una dilución 1:1000  
5 del anticuerpo secundario de IgG H+L anti-conejo de cabra Alexa Fluor 488 (Invitrogen A11034) en PBS con 1% BSA y 0.1% de Coctel 1 de Inhibidor de Fosfatasa, 0.01% Coctel 2 de Inhibidor de Fosfatasa, y 0.01% Coctel de Inhibidor de Proteasa. Las células se lavan 3x con PBS, seguido por la  
10 adición de 100 µL de una dilución 1:200 de yoduro de propidio (PI) (Molecular Probe P-3566) en PBS y luego se incuban en la oscuridad por 1 hora. Las células positivas p-ERK y las células totales por cavidad se identifican con ACUMEN EXPLORER™ (TTP LabTech Ltd) usando filtro óptico 500-530 nm y  
15 575-640 nm para Alexa 488 y PI, respectivamente. La intensidad media total para pERK/cavidad usando los valores de Alexa 488 posteriormente se convierte a porcentaje de inhibición usando los valores obtenidos de los controles MIN (10 µM compuesto de control positivo en DMSO) y MAX (DMSO  
20 solo) corridos en la misma placa. El porcentaje de valores de inhibición y los datos de concentración-respuesta de 10 puntos posteriormente se analizan usando una ecuación de dosis-respuesta sigmoideal de 4 parámetros y valores IC<sub>50</sub> relativos se estiman de la curva resultante. El ensayo de p-  
25 ERK inducida por FGF9 con BSA tiene una Relación

Significativa Mínima (MSR) para la IC<sub>50</sub> estimada de 2.7. La IC<sub>50</sub> para el Ejemplo 1 en este ensayo se estima que es 0.0004 µM. Estos datos demuestran que ciertos compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la fosforilación de ERK inducida por FGF9 en células de cáncer humanas.

Detección en AlphaScreen SureFire de fosforilación de ERK  
(Tr202/Tir204) en Células Endoteliales de Vena Umbilical

10

Humanas (HUVEC)

El efecto de los compuestos en la inhibición del receptor 1 de FGF se mide monitoreando la fosforilación de ERK (pERK) en respuesta a la estimulación del factor de crecimiento de fibroblastos básicos (b-FGF) en células Endoteliales Umbilicales Humanas (HUVEC). Los niveles de pERK formadas se miden usando el sistema ALPHASCREEN® SUREFIRE® (TGR Biosciences, TGRES50K). Es un formato de ensayo homogéneo que utiliza la captura de inmuno-intercalación del analito fosforilado seguida por detección usando perlas ALPHASCREEN® recubiertas con anticuerpo (Perkin Elmer) para generar una señal amplificada.

Las células HUVEC se recuperan y mantienen en medio de crecimiento que consiste de medio basal de célula endotelial (Clonetics, CC-3132) suplementado con 10% FBS, 0.4% extracto de cerebro de bovino, 0.1% hidrocortisona, 0.1%

anfotericina-B sulfato de gentamicina, y 0.1% factor de crecimiento epidérmico, recombinación humana hasta paso 7. Para el ensayo, las células se recolectan por procedimientos estándares y luego se cuentan. Las células (20,000/cavidad) se colocan en placas en 100  $\mu$ L de medio de crecimiento en placas revestidas con Poli-D-Lisina de 96 cavidades (BD, 354640). Las placas se incuban durante la noche a 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>.

En el día del ensayo, las células son privadas de suero en 100  $\mu$ L de medio EBM (basal de célula endotelial) que contiene 1.5% FBS y 20 mg/mL de BSA por 3 horas a 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>, luego se tratan con 20  $\mu$ M de 3x compuestos diluidos en serie en medio de inanición por 1 hora a 37 °C. Esto produce una curva de concentración-respuesta de 10 puntos que varía desde 10-0.005  $\mu$ M en 1% DMSO. Después de 1 hora de tratamiento del compuesto, las células se estimulan con 50  $\mu$ L de b-FGF (Sigma, F0291, concentración final de b-FGF de 50 ng/mL) a 37 °C por 15 minutos. En las cavidades que contienen células y 50  $\mu$ L de estimulador b-FGF se produce una señal MAX, y las células con 10  $\mu$ M compuesto de control positivo y 50  $\mu$ L de estimulador de b-FGF como MIN. El medio luego se remueve y 50  $\mu$ L de 1x Amortiguador de Lisis SUREFIRE® (componente de TGR Biosciences SUREFIRE® Kit) se agregan/cavidad y la incubación continúa a RT por 10 minutos con sacudimiento leve. Para la detección de pERK, 6  $\mu$ L de

lisado y 10  $\mu$ L de mezcla de reacción (60 partes de amortiguador de reacción /10 partes de amortiguador de activación/0.6 partes de cada una de perlas donadoras y aceptoras, Perkin Elmer, 6760617R) se transfieren a una  
5 proxiplaca de 384 cavidades (Perkin Elmer, 6006280). La placa se sella e incuba a RT por 2 horas con sacudimiento leve y luego se lee en lector de placas Perkin Elmer EnVision equipado con un TurboModule usando ajustes ALPHASCREEN® estándares ( $Ex_{680nm}$  y  $Em_{520-620nm}$ ). Los datos de emisión se  
10 convierten a porcentaje de inhibición determinado a partir de los controles MAX (DMSO solo) y MIN (10  $\mu$ M compuesto de control positivo en DMSO) en cada placa y los datos de concentración de compuesto de 10 puntos luego son ajustados a una ecuación logística de cuatro parámetros usando  
15 ACTIVITYBASE® 4.0 y la  $IC_{50}$  es estimada. La Detección por ALPHASCREEN® SUREFIRE® del ensayo de fosforilación de ERK ((Tr202/Tir204) tiene una Relación Significativa Mínima (MSR) para la  $IC_{50}$  de 2.1. La  $IC_{50}$  del Ejemplo 1 en este ensayo se estima que es 0.0006  $\mu$ M. Estos datos demuestran que ciertos  
20 compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de fosforilación de ERK inducida por bFGF en células Endoteliales Umbilicales Humanas.

#### Ensayo de inhibición in vivo dirigida a FGFR

25 Ratones desnudos hembra (CD1/nu/nu) se aclimatan

por 1 semana previo al tratamiento. Los animales son agrupados en grupos de control positivo, control negativo y tratamiento con compuesto. El compuesto (formulado en 10% Acacia), control positivo (10% Acacia), y control negativo (10% Acacia) se administran por alimentación oral. Las dosis de compuesto están en el intervalo de 0.15 a 25 mg/kg. Después de 2 horas, el grupo de tratamiento con compuesto y el grupo de control positivo se tratan con bFGF de ratón recientemente preparado (6 µg/animal, Biosource PMG0033) en solución salina administrada intravenosamente. El grupo de control negativo se trata con solución salina administrada intravenosamente. Los ratones se sacrifican 10 minutos post-dosis intravenosa. El corazón del animal se recolecta y homogeniza por 10 segundos en 300 µl de amortiguador de lisis enfriado con hielo (RIPA; Boston BioProduct BP-115) que contiene 1:100 diluido de inhibidores (coctel I de inhibidor de fosfatasa Sigma P2850; coctel II de inhibidor de fosfatasa Sigma P5726 y coctel de inhibidor de proteasa Sigma P8340). Los homogenados se centrifugan a 14,000 RPM por 15 minutos y los sobrenadantes se transfieren a una placa de 96 cavidades. El nivel de proteína se determina por el método de ensayo de proteína COOMASSIE PLUS™ (Pierce # 1856210). Los procedimientos del ensayo son los mismos por recomendación del fabricante (ver folleto de introducción incluido en el kit de ensayo).

36  
35

Los homogenados del tejido de corazón se analizan usando ELISA fosfo-Erk MSD® (Meso Scale Discovery, número de catálogo N41CB-1) para determinar el nivel de fosfo-Erk en tejido. Los procedimientos de ELISA son los mismos por recomendación del fabricante (ver folleto de instrucción incluido en el kit de ensayo; la única modificación es que se agrega dodecil sulfato de sodio al 0.2% al amortiguador de lisis). El control positivo se usa como mínima inhibición de fosfo-Erk (0%) y el control negativo se usa como máxima inhibición de fosfo-Erk (100%). El porcentaje de inhibición de los grupos tratados con compuesto se calcula con relación a los grupos de máxima y mínima inhibición.  $TEC_{90}$  se calcula de un estudio de dosis-respuesta y es la concentración necesaria para lograr 90% de inhibición en este punto de tiempo. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 tiene una  $TEC_{90}$  estimada de 28 nM. Estos datos demuestran que ciertos compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la fosforilación *in vivo* de ERK inducida por FGF.

Para evaluar la actividad de este compuesto contra Kdr, ratones desnudos hembra (CD1/nu/nu) son aclimatados y tratados como se describió anteriormente excepto que se usa VEGF para inducir la autofosforilación de Kdr {VEGF (6 ug/animal, R & D Systems 493-MV/CF)}. Los tejidos del corazón se colectan y homogenizan como se describió anteriormente. Los homogenados resultantes se analizan usando ELISA de

fosfo-Kdr MSD® (Meso Scale Discovery, número de catálogo N41ZA-1) para determinar el nivel de fosfo-Kdr en tejido. Los procedimientos de ELISA son los mismos por recomendación del fabricante (ver folleto de instrucción incluido en el kit de  
5 ensayo; la única modificación es que se agrega dodecil sulfato de sodio al 0.2% al amortiguador de lisis). El grupo de control positivo se trata con VEGF 96 ug/animal) en solución salina administrada intravenosamente (como mínima inhibición de p-KDR de 0%). El grupo de control negativo se  
10 trata con solución salina administrada intravenosamente (como máxima inhibición de p-KDR de 100%). El porcentaje de inhibición de los grupos tratados con compuesto se calcula con relación a los grupos de máxima y mínima inhibición. TED<sub>50</sub> se calcula de un estudio de dosis-respuesta y es la  
15 dosis necesaria para lograr 50% de inhibición en este punto de tiempo. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 tiene una TED<sub>50</sub> estimada de 1.34 mg/kg. La TEC<sub>90</sub> se calcula de un estudio de dosis-respuesta y es la concentración necesaria para lograr 90% de inhibición en este punto de tiempo. Por  
20 ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 tiene una TEC<sub>90</sub> estimada de 252 nM. Estos datos demuestran que ciertos compuestos de la presente invención son inhibidores menos potentes de la fosforilación *in vivo* de Kdr inducida por VEGF en comparación con ciertos inhibidores de FGFR previamente conocidos.

Modelos de tumor de xenoinjerto

Una de las células de cáncer de vejiga humano RT112 (Colección Europea de Cultivos Celulares), células de mieloma múltiple humanas OPM-2 (Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares), células de cáncer de pulmón de célula no pequeña humanas (NSCL) NCI-H460 (Colección de Cultivo Tipo Americano), células de cáncer pancreático humanas BxPC-3 (Colección de Cultivo Tipo Americano) o células de cáncer gástrico humanas SNU-16 (Colección de Cultivo Tipo Americano) se expanden en el cultivo, de acuerdo con las recomendaciones del BANCO COREANO DE LINEA CELULAR (KCLB), se recolectan e inyectan subcutáneamente sobre el flanco trasero de ratones desnudos. Cuando los tumores se establecen (7-21 días después del implante), los animales son aleatorizados y agrupados en grupos de control y prueba. El compuesto de prueba se prepara en un vehículo apropiado (es decir, formulado en 10% Acacia), y el compuesto de prueba y un control de vehículo se administran por alimentación oral. La respuesta de tumor se determina por la medición de volumen de tumor realizada dos veces a la semana durante el transcurso del tratamiento y se reporta como porcentaje de inhibición de volumen de tumor contra el grupo de control de vehículo. El compuesto del Ejemplo 1 demuestra actividad anti-tumor dependiente de la dosis en varios modelos de tumor de xenoinjerto. Por ejemplo, en el modelo de tumor de vejiga (RT-112), cuando se dosifica

a 3 mg/kg (QD por 21 días), se logra 41.3% de inhibición; cuando se dosifica a 3 mg/kg (BID por 21 días), se logra 85.9% de inhibición. En el modelo de tumor gástrico (SNU-16), cuando se dosifica a 3 mg/kg (QD por 17 días), se logra 62% de inhibición; cuando se dosifica a 3 mg/kg (BID por 17 días), se logra 83% de inhibición. En el modelo de tumor de mieloma múltiple (OPM-2), cuando se dosifica a 3 mg/kg (QD por 21 días), se logra 68% de inhibición; cuando se dosifica a 3 mg/kg (BID por 21 días), se logra 84% de inhibición. En el modelo de tumor de NSCLC (NCI-H460), cuando se dosifica a 3 mg/kg (QD por 17 días), se logra 46% de inhibición; cuando se dosifica a 3 mg/kg (BID por 17 días), se logra 69% de inhibición. En el modelo de tumor pancreático (BxPC-3), cuando se dosifica a 3 mg/kg (QD por 21 días), se logra 1% de inhibición; cuando se dosifica a 3 mg/kg (BID por 21 días), se logra 55% de inhibición. Estos datos demuestran que ciertos compuestos de la presente invención son inhibidores del crecimiento de tumor humano de xenoinjerto en varios modelos animales.

Los compuestos de la presente invención son preferiblemente formulados como composiciones farmacéuticas administradas por una variedad de rutas. Muy preferiblemente, tales composiciones son para administración oral o intravenosa. Tales composiciones farmacéuticas y procesos para preparar las mismas son bien conocidos en el arte. Ver,

por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (D. Troy, et al., eds., 21<sup>st</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Los compuestos de la presente invención son  
5 generalmente efectivos sobre un amplio intervalo de  
dosificaciones. Por ejemplo, las dosificaciones por día  
normalmente caen dentro del intervalo de aproximadamente 0.5  
a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. En algunos  
casos los niveles de dosificación por debajo del límite  
10 inferior del intervalo antedicho pueden ser más que  
adecuados, mientras que en otros casos dosis aún mayores se  
pueden emplear sin causar algún efecto secundario dañino, y  
por lo tanto el intervalo de dosificación anterior no se  
propone para limitar el alcance de la invención en alguna  
15 forma. Se entenderá que la cantidad del compuesto actualmente  
administrado será determinada por un médico, a la luz de las  
circunstancias relevantes, incluyendo la afección a ser  
tratada, la ruta de administración elegida, el compuesto o  
compuestos actuales administrados, la edad, peso, y respuesta  
20 del paciente individual, y la severidad de los síntomas del  
paciente.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, caracterizado porque es (E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1 ó 2 en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado para el uso en terapia.

5. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado para el tratamiento de cáncer.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el cáncer es cáncer de pulmón de célula no pequeña.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el cáncer es cáncer

gástrico.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el cáncer es mieloma múltiple.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY  
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

07 MARCH 11

X18672

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

International application No  
PCT/US2010/033487

International filing date (day/month/year)  
04.05.2010

Priority date (day/month/year)  
07.05.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
INV. C07D401/14 A61K31/4439

Applicant  
ELI LILLY AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ 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 Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0  
Fax +49 89 2399 - 4465

Date of completion of  
this opinion

see form  
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Fazzi, Raffaella

Telephone No +49 89 2399-8510



WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/US2010/033487

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established 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)).
2. ☐ 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 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
  - ☐ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
  - ☐ together with the international application in electronic form
  - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

|                               |             |            |
|-------------------------------|-------------|------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>1-8</u> |
|                               | No: Claims  |            |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | <u>1-8</u> |
|                               | No: Claims  |            |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-8</u> |
|                               | No: Claims  |            |

2. Citations and explanations

see separate sheet

1 Reference is made to the following documents:

D1 WO 02/10137

D2 EP 1 510 516

2 **Novelty (Reference to section V)**

D1 discloses some indazole derivatives of general formula (I) (cf. page 6). Examples 133-140 i.a. are substituted with a vinyl group; however, the present compound of claim 1 is not disclosed in D1.

D2 discloses as well some vinyl indazole derivatives, but not the present compound of claim 1.

Thus, the subject-matter of present claims 1-8 can be considered to meet the requirements of Article 33(2) PCT.

3 **Inventive step (Reference to section V)**

Either D1 or D2 can be considered to represent the closest state of the art.

They disclose substituted indazole derivatives useful as Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitors for the treatment of different diseases, among which cancer is mentioned.

The problem to be solved by the present application may thus be seen in the provision of alternative compounds useful in the treatment of proliferative disorders such as cancer, and particularly in disorders mediated by the fibroblast growth factor (FGF) dysregulation.

As the substitution pattern on the present indazole ring is so different from that disclosed in the prior art, the skilled person, when trying to solve the above-mentioned technical problem, would not look at documents D1 or D2 in order to solve the problem posed.

Data are given in the application showing that the above-mentioned problem has indeed been solved.

Accordingly, the subject-matter of present claims 1-8 can be considered to meet the requirements of Article 33(3) PCT.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| General information                                       | For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Amending claims under Art. 19 PCT                         | Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Filing a demand for international preliminary examination | <p>In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).</p> <p>If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).</p> |
| Filing informal comments                                  | After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| End of the international phase                            | At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Relevant PCT Rules and more information                   | Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

41

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2010/129509  
PCT/US2010/033487

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
AVAILABILITY OF THE PUBLICATION  
OF THE INTERNATIONAL APPLICATION

To:

TUCKER, Tina M.  
Eli Lilly and Company  
Patent Division  
P.O. Box 6288  
Indianapolis, Indiana 46206-6288  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                   |                                                                          |                                                              |  |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--|
| Date of mailing (day/month/year)<br>11 November 2010 (11.11.2010) |                                                                          |                                                              |  |
| Applicant's or agent's file reference<br>X18672                   |                                                                          | IMPORTANT NOTICE                                             |  |
| International application No.<br>PCT/US2010/033487 ✓              | International filing date (day/month/year)<br>04 May 2010 (04.05.2010) ✓ | Priority date (day/month/year)<br>07 May 2009 (07.05.2009) ✓ |  |
| Applicant<br>ELI LILLY AND COMPANY et al                          |                                                                          |                                                              |  |

The applicant is hereby notified that the International Bureau:

- ☒ has published the above-indicated international application on 11 November 2010 (11.11.2010) under No. WO 2010/129509
- ☐ has republished the above-indicated international application on under No. WO  
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (as the case may be) on the front page of the published international application.

A copy of the international application is available for viewing and downloading on WIPO's website at the following address: [www.wipo.int/pctdb](http://www.wipo.int/pctdb) (in the appropriate field of the structured search, enter the PCT or WO number).

The applicant may also obtain a paper copy of the published international application from the International Bureau by sending an e-mail to [patentscope@wipo.int](mailto:patentscope@wipo.int) or by submitting a written request to the contact details provided below.

|                                                                                               |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Nora Lindner                           |
| Facsimile No. +41 22 338 82 70                                                                | e-mail: <a href="mailto:pt11.pct@wipo.int">pt11.pct@wipo.int</a> |

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                    |                                                                                                  |                                                         |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>X18672    | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/US2010/033487 | International filing date (day/month/year)<br>04/05/2010                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>07/05/2009 |
| Applicant<br><br>ELI LILLY AND COMPANY             |                                                                                                  |                                                         |

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 4 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:

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

Printed: 15/05/2010

US10/33487

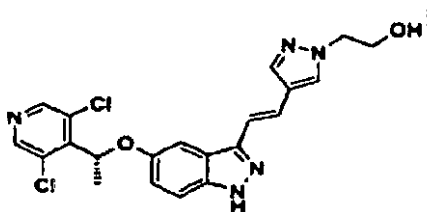
X18672 WO

-18-

ABSTRACT

The present invention provides vinyl indazolyl compounds useful in the treatment of cancer.

5



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/033487

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 A61K31/4439  
ADD.

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 A61K A61P

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, 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        | WO 02/10137 A2 (SIGNAL PHARM INC [US]; BHAGWAT SHRIPAD S [US]; SATOH YOSHITAKA [US]; S) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application examples 133-140 | 1-8                   |
| A        | EP 1 510 516 A1 (EISAI CO LTD [JP]) 2 March 2005 (2005-03-02) cited in the application examples                                                                | 1-8                   |

☐ 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.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2010

Date of mailing of the international search report

09/07/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fazzi, Raffaella

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/033487

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0210137                                | A2 | 07-02-2002          | AU 7908901 A               | 13-02-2002          |
|                                           |    |                     | AU 2001279089 B2           | 02-02-2006          |
|                                           |    |                     | CA 2417650 A1              | 07-02-2002          |
|                                           |    |                     | EP 1313711 A2              | 28-05-2003          |
|                                           |    |                     | JP 2004513882 T            | 13-05-2004          |
|                                           |    |                     | NZ 524045 A                | 30-07-2004          |
|                                           |    |                     | ZA 200300886 A             | 09-03-2005          |
| <hr/>                                     |    |                     |                            |                     |
| EP 1510516                                | A1 | 02-03-2005          | AU 2003241925 A1           | 19-12-2003          |
|                                           |    |                     | CA 2482838 A1              | 11-12-2003          |
|                                           |    |                     | CN 1656079 A               | 17-08-2005          |
|                                           |    |                     | WO 03101968 A1             | 11-12-2003          |
|                                           |    |                     | JP 4414881 B2              | 10-02-2010          |
|                                           |    |                     | US 2009054397 A1           | 26-02-2009          |
|                                           |    |                     | US 2005208582 A1           | 22-09-2005          |
|                                           |    |                     | US 2005261339 A1           | 24-11-2005          |
| <hr/>                                     |    |                     |                            |                     |



No. 11-150245- 00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:04:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                   |                                                                                                                         |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input type="checkbox"/>          | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |