



No. 12-000505- -00000-0000

Fecha: 2012-01-03 10:39:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
1ra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ DERIVADOS DE PIRAZOLES, SU PREPARACION Y SU APLICACION

TERAPEUTICA

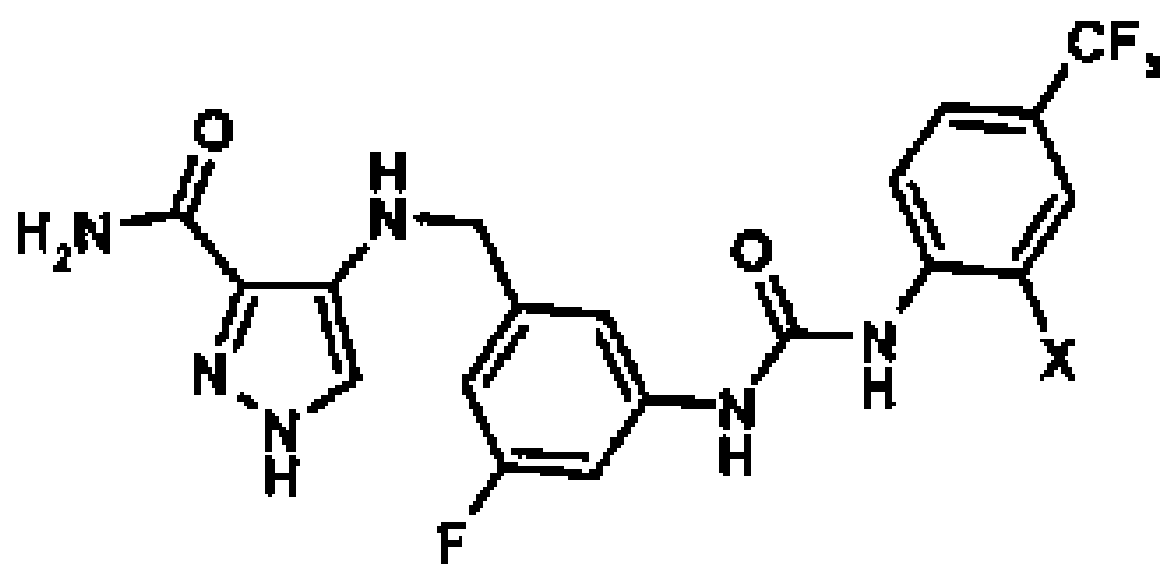
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

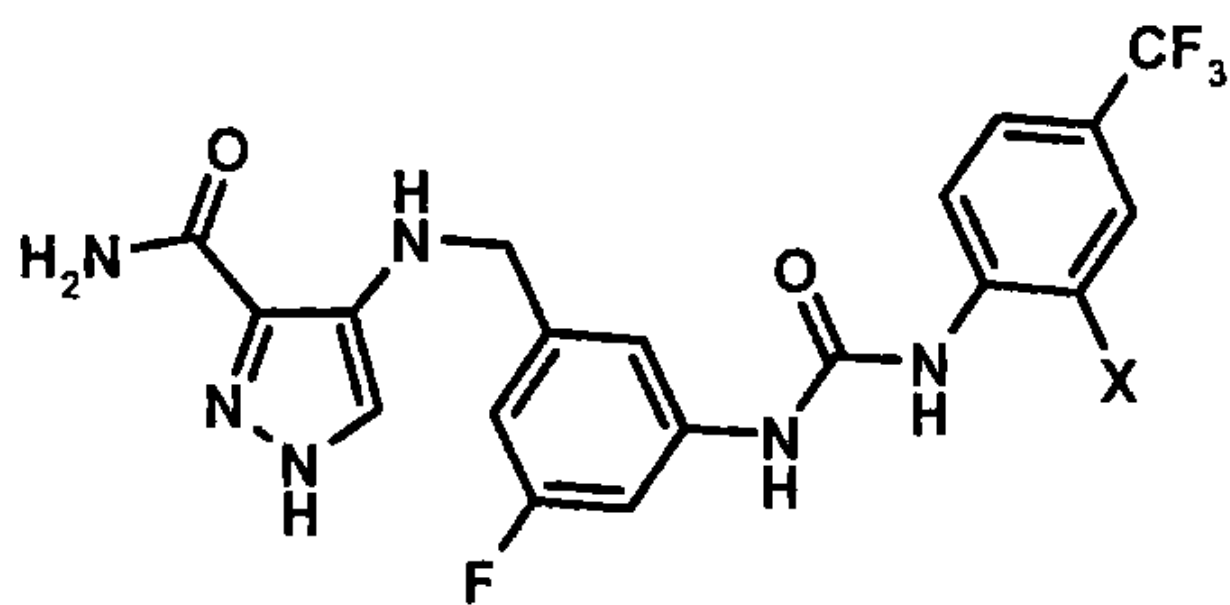
DOMICILIO _____ PARIS, FRANCIA

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

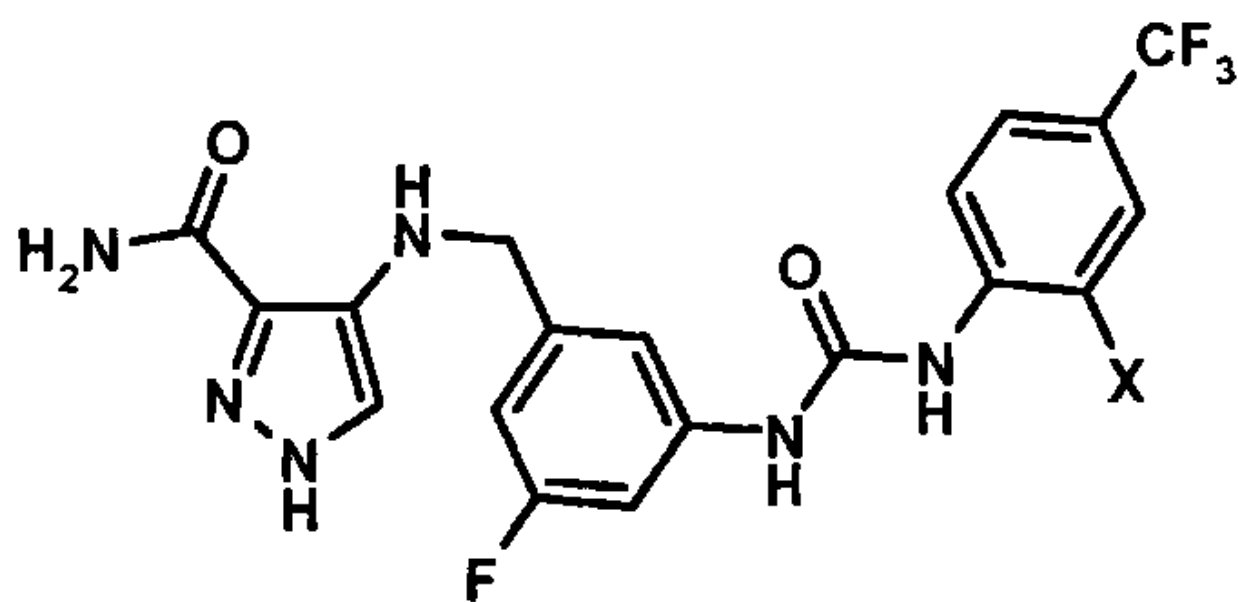
22. BOGOTÁ, D. C., _____



(I)



(I)



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETITORIO SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-000505- -00000-0000 Fecha: 2012-01-03 10:39:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONAL Act. 411 PRESENTACION Folios: 52	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE: 1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia Domicilio: Paris, Francia		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Pierre-Yves ABECASSIS c/o Sanofi Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia 2. Pascal DESMAZEAU c/o Sanofi Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia 3. Michel TABART c/o Sanofi Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/FR2010/051394</u> Fecha: <u>02 de julio de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2011/001122 A3</u> Fecha: <u>06 de enero de 2011</u>		
6 Título (54)	<u>DERIVADOS DE PIRAZOLES, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN</u> <u>TERAPÉUTICA</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>C07D 231/038</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>FR</u>	<u>03 de julio de 2009</u>	<u>0903270</u>

9

Comprobante de pago No.: 12-000102Fecha: 02 de enero de 2012

10

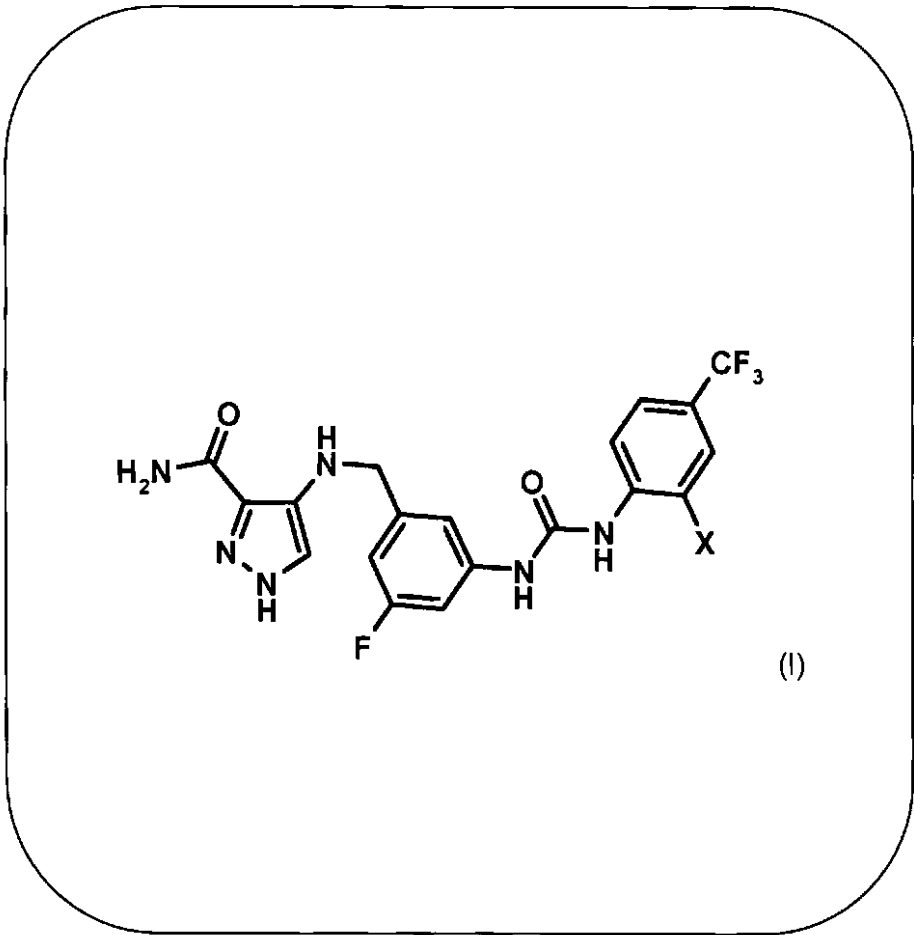
Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de la sociedad **SANOFI**.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/001122 A3.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2011/001122 A3

Descripción:

Páginas 28 en español

Reivindicaciones: Número (s) 9

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción del cambio de nombre del solicitante
SANOFI-AVENTIS por **SANOFI**.

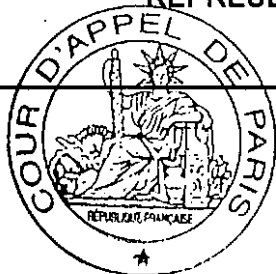
4. ☒ Extracto de publicación.

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

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY



Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

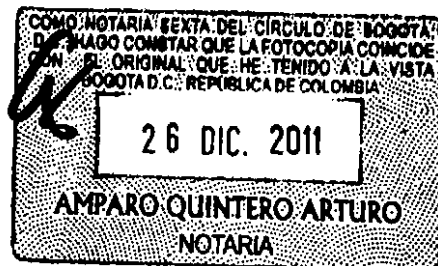
domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

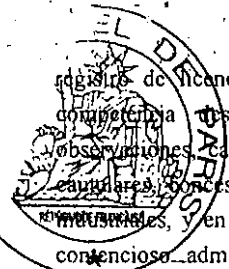
por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary





registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th of May 2011

en/in Paris

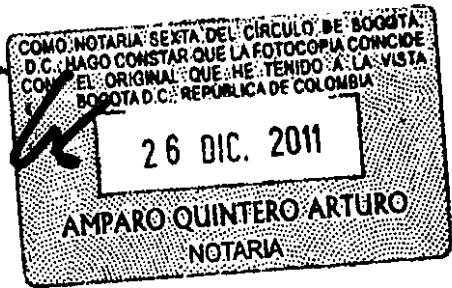
for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

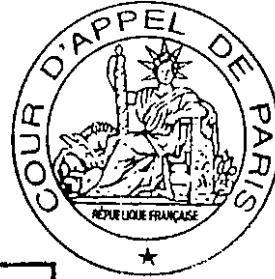
SANOFI
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

Firma

Signature

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de **Mme Josiane MERLIER**.
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par... *M. BILLY*

3. agissant en qualité de... Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de... Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le... **24 JUIN 2011**

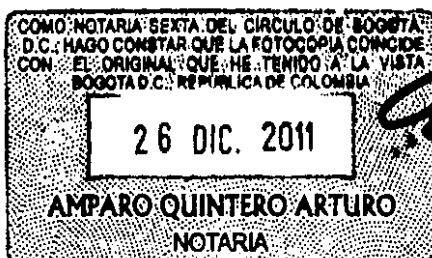
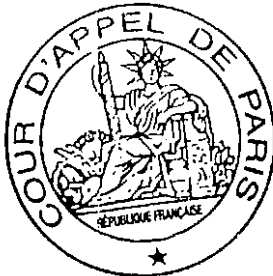
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris.

8. sous n° *45089*

9. Sceau : **Jean MARTIN**

10. Signature : *Jean MARTIN*
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



7

BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS
☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par / Matter followed by Mr Michaël FREDIER
Tél direct: 01 53 53 53 18 / Fax: 01 53 53 53 01
E-Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00/Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

NOTARY'S CERTIFICATE

I, the undersigned, Me Antoine BAILLY, Notary Public in the firm of notaries « BAILLY-POMMERY-CAURO » holding office as Notary Public at 30, rue la Boétie, Paris (8th district).

HEREBY CERTIFY THAT:

I. SANOFI is a French company registered in the Paris Trade and Companies Register under the number 395 030 844, having its registered office at 174 avenue de France, Paris (75013), and has been validly incorporated in accordance with French laws.

II. Mrs Josiane MERLIER is well known to me and is the person who signed the preceding document.

III. Mrs Josiane MERLIER, in her capacity as Director, Patent Administration, has sufficient powers of representation and is duly qualified to sign and represent SANOFI for the purposes of the preceding document.

Done in PARIS,
On June 24, 2011

Métro : Miromesnil – Parkings publics : 163 ou 164 Boulevard Haussmann, ou Rond-point des Champs Elysées.
Membre d'une association agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté.
RCS PARIS n° D 323 377 390

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaría de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

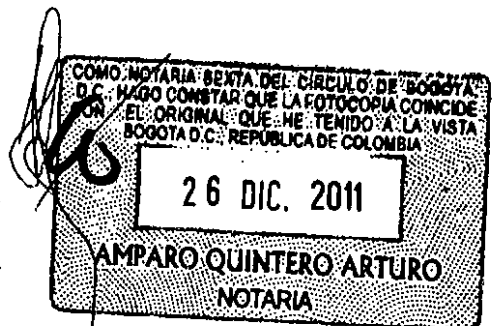
CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

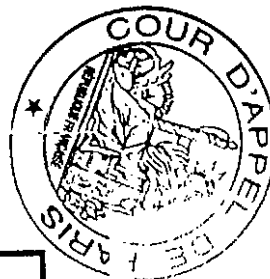
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.

Hecho en PARÍS,
El 24 de junio 2011





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 24 JUIN 2011

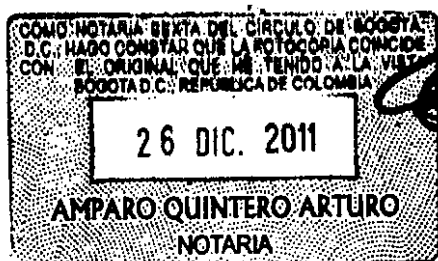
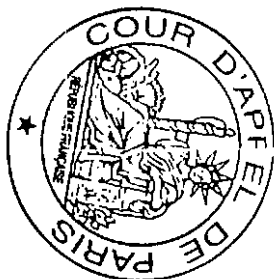
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 45086

9. Sceau :

10. Signature : Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
correct ou que la République française approuve son contenu"



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª. No. 72-35

Bogotá 8 - Colombia

REPRESENTACIÓN Y PODER

Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFI

Domiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 París, Francia

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa 65794, domiciliados en la carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y se tratará de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, unos y otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de inversión, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,

Jeannette Insigares Melo
Jeannette Insigares Melo
Trasladado a la Oficina del Registro de Bogotá
Resolución No. 001001-2011, que tiene por objeto la
Bogotá D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
26 DIC. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 9 de mayo de 2011 en París

(Firma ilegible)

Por Josiane MERLIER
Director, Administración de Patente

Sello de SANOFI
174, avenue de France
75013 PARÍS – Francia
395 030 844 RCS PARÍS

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de la Señora Josiane MERLIER colocada en este documento.

Esta certificación no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45089**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 784/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 30/01/1992
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 DIC. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

BAILLY POMMERY CAURO

Notarios

Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE

30, rue de la Boétie – 75008 PARÍS

☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER

Teléfono directo: 01 53 53 53 00 / fax 01 53 53 53 01

Mai : michael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, Notario Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional BAILLY-POMMERY-CAURO, titular de la notaria de París (Distrito 8), sita en 30 rue la Boétie, París 8.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;
- III. Doña Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente,

Hecho en París,

El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

(Firma ilegible)

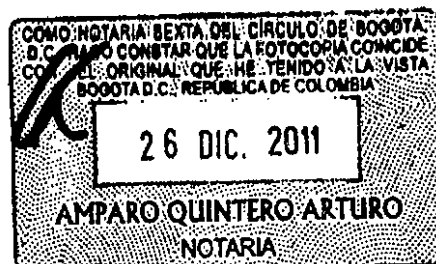
Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago con cheque
RCS Paris No. D 323 377 390

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

Jeannette Insighares Melo
Jeannette Insighares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



11

CERTIFICADO

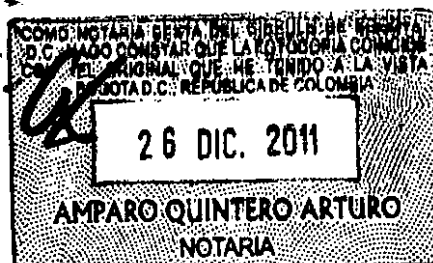
5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45086**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

0825901

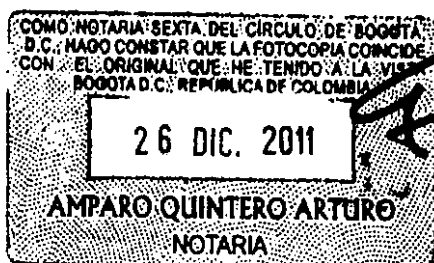
cancela insign

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENAR
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/001122 A3

(43) Date de la publication internationale
6 janvier 2011 (06.01.2011)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 231/38 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
C07C 275/30 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/051394

(22) Date de dépôt international :
2 juillet 2010 (02.07.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0903270 3 juillet 2009 (03.07.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : Sanofi-Aventis [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
ABECASSIS, Pierre-Yves [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). DESMAZEAU, Pascal [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). TABART, Michel [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : GASLONDE, Aude; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : 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) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (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, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

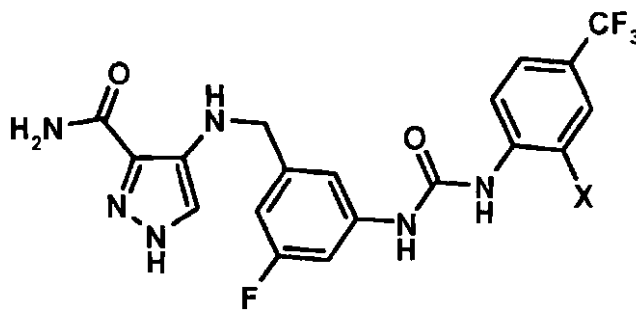
- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale :

24 février 2011

(54) Title : PYRAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS DE PYRAZOLES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract : The invention relates to pyrazole derivatives of the general formula (I), where X is chlorine or fluorine. The invention also relates to a method for preparing same and to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé : L'invention concerne les dérivés de pyrazoles de formule générale (I) dans laquelle X représente le chlore ou le fluor. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2011/001122 A3

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 janvier 2011 (06.01.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/001122 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 231/38 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07C 275/30 (2006.01) C07D 231/46 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) A61K 31/17 (2006.01)

(74) Mandataire : GASLONDE, Aude; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/051394

(22) Date de dépôt international :
2 juillet 2010 (02.07.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0903270 3 juillet 2009 (03.07.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : Sanofi-Aventis [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
ABECASSIS, Pierre-Yves [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). DESMAZEAU, Pascal [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). TABART, Michel [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : 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.

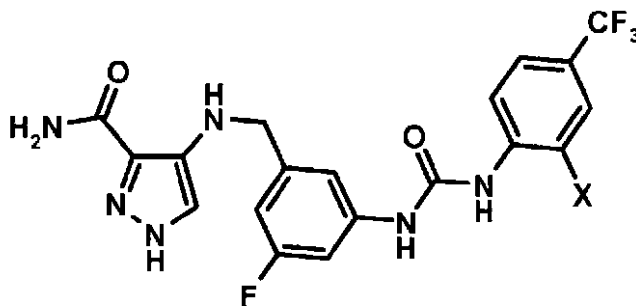
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, 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, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)

(54) Title : PYRAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS DE PYRAZOLES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract : The invention relates to pyrazole derivatives of the general formula (I), where X is chlorine or fluorine. The invention also relates to a method for preparing same and to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé : L'invention concerne les dérivés de pyrazoles de formule générale (I) dans laquelle X représente le chlore ou le fluor. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2011/001122 A2

DERIVADOS DE PIRAZOLES, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN
TERAPÉUTICA

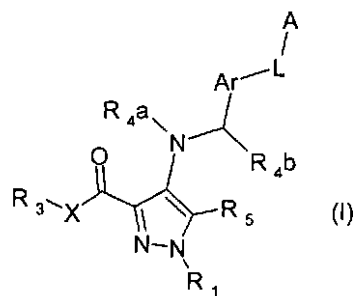
[0001] La presente invención se refiere a derivados de pirazoles, a su preparación y a su aplicación terapéutica.

5 [0002] Más particularmente, y según un primer aspecto, la invención se refiere a nuevos pirazoles sustituidos específicos que presentan actividad anticancerosa, a través de la modulación de la actividad de proteínas, en particular de quinasas.

[0003] Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilos de restos específicos de proteínas tales como los
10 restos tirosina, serina o treonina. Dichas fosforilaciones pueden modificar de forma importante la función de las proteínas; así, las proteínas quinasas tienen un papel importante en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, incluyendo principalmente el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular, la migración celular o la supervivencia celular. Entre las diferentes funciones celulares
15 en las que está implicada la actividad de una proteína quinasa, algunos procesos representan dianas atractivas para tratar las enfermedades cancerosas así como otras enfermedades.

[0004] De este modo, uno de los objetivos de la presente invención es proponer composiciones que tienen una actividad anticancerosa en particular frente a las
20 quinasas. Entre las quinasas para las que se investiga una modulación de la actividad, se pueden citar KDR, Tie2, VEGFR-1(FLT1); VEGFR-3 (Flt4), PDGFR, FGFR. Se prefieren las quinasas KDR y/o Tie2.

[0005] Por la solicitud de patente publicada bajo el número WO08065282 se conocen compuestos de la fórmula general (I) siguiente:



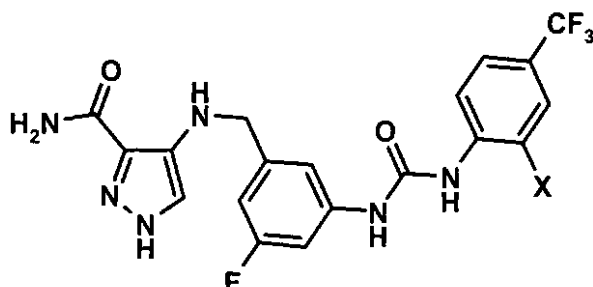
Fórmula (I)

en la que :

- 1) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por : arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido ;
- 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH-CO-NH y O-CO-NH ;
- 3) R₁ se selecciona del grupo constituido por : H, R₆, COR₆, SO₂R₆, en el que R₆ se elige entre H, OR₇, NR₈R₉, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que R₇ se elige entre H, fenilo, alquilo, y en el que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R₈ y R₉ están unidos entre sí para formar un ciclo saturado de 5 a 8 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N ;
- 4) X se selecciona del grupo constituido por : O y NH ;
- 5) R₃ se selecciona del grupo constituido por : H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido ;
- 6) R_{4a} se selecciona del grupo constituido por : H y alquilo(C1-C4) ;
- 7) R_{4b} se selecciona del grupo constituido por : H y alquilo(C1-C4) ;
- 8) R₅ se selecciona del grupo constituido por : H, halógeno, R₁₀, CN, O(R₁₀), OC(O)(R₁₀), OC(O)N(R₁₀)(R₁₁), OS(O₂)(R₁₀), N(R₁₀)(R₁₁), N=C(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₀)C(O)(R₁₁), N(R₁₀)C(O)O(R₁₁), N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₂)C(S)N(R₁₀)(R₁₁), N(R₁₀)S(O₂)(R₁₁), C(O)(R₁₀), C(O)O(R₁₀), C(O)N(R₁₀)(R₁₁), C(=N(R₁₁))(R₁₀), C(=N(OR₁₁))(R₁₀), S(R₁₀), S(O)(R₁₀), S(O₂)(R₁₀), S(O₂)O(R₁₀), S(O₂)N(R₁₀)(R₁₁) ; en el que cada R₁₀, R₁₁, R₁₂ se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquilenos, alquinito, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquilenos sustituido, alquinito sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido y heterociclilo sustituido.

[0006] En esta patente, preferentemente X es O, R₃ es metilo, R_{4a} y R_{4b} son H; L es NHCONH; A es fenilo; Ar es fenilo; pero en esta solicitud ningún ejemplo describe la sustitución de Ar y su efecto sobre la farmacocinética.

[0007] La presente invención tiene como objeto dos compuestos incluidos en la solicitud anterior, y que tienen la fórmula (I)



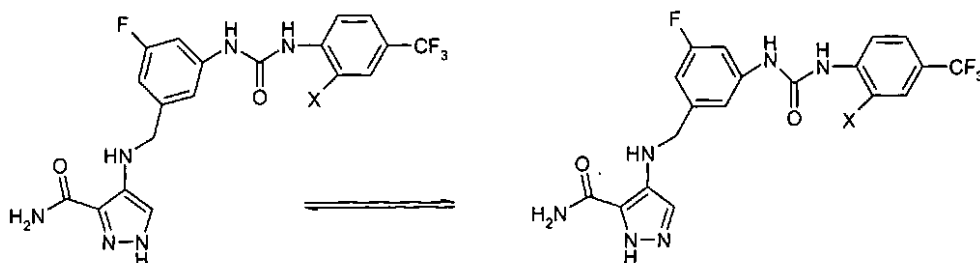
(I)

en la que :

X representa Cl o F

5 [0008] Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de sales de adición a ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

[0009] Los compuestos bajo sus dos formas tautómeras indicadas a continuación pertenecen a la invención:



10

[00010] Estas sales pueden prepararse con ácidos aceptables farmacéuticamente, aunque las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman igualmente parte de la invención. Entre las sales que se pueden utilizar cabe citar en particular el

15 hidrocloreuro.

[0011] Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de hidratos o de solvatos, a saber en forma de asociaciones o de combinaciones con una o múltiples moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

20 [0012] Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- 4-{3-[3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazol-

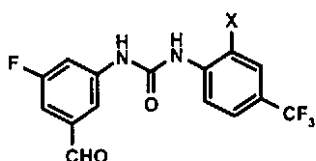
3-carboxamida y su hidrocloreuro

- 4-{3-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida y su hidrocloreuro

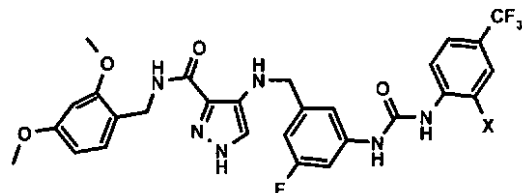
[0013] De acuerdo con la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) según el procedimiento siguiente:

En los esquemas siguientes, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el comercio o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos descritos en ésta o que son conocidos por el experto en la materia.

10 [0014] La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmulas



y



15

En las cuales X representa F o Cl.

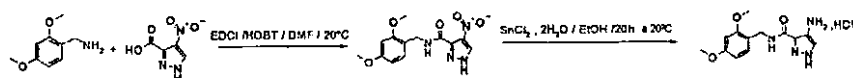
Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de la fórmula (I).

0015 Los siguientes ejemplos describen la preparación de compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitantes y sólo son para ilustrar la presente invención.

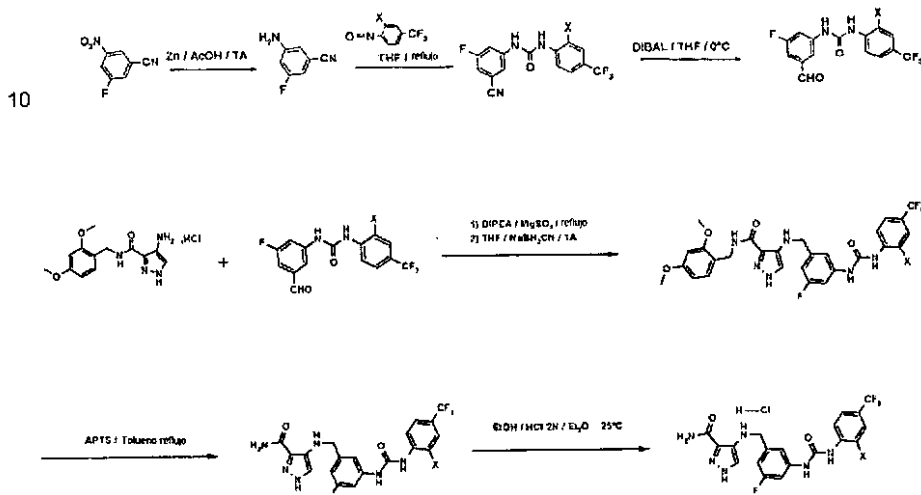
20

Procedimiento de síntesis de los ejemplos

Síntesis de la parte amino-pirazol

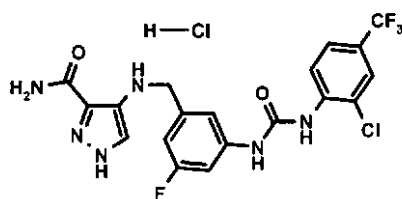


Síntesis de la parte diaril-urea



Ejemplo 1

- Hidrocloruro de 4-{3-[3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-5 bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida



Una suspensión de 1,64 g (3,48 mmol) de 4-{3-[3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazole-3-carboxamida en 50 ml de etanol se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. A continuación, se agregan gota a gota 35 ml (35 mmol) de una solución de ácido clorhídrico en éter dietílico (1 N). El medio de reacción se convierte en una solución transparente. Después de 10 horas

de agitación a temperatura ambiente, se evaporan los disolventes en un evaporador rotativo bajo presión reducida. El residuo obtenido se agita durante 30 minutos en 50 ml de éter dietílico.

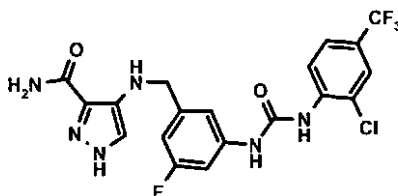
Después de filtración y secado en estufa se obtienen 1,8 g de hidrocloreto de 4-{3-[3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida en forma de cristales amarillo pálido.

SM: Tiempo de retención Tr (min) = 1,01; [M+H]⁺ m/z = 471 ; [M-H]⁻ m/z = 469

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,32 (s, 2 H) 6,89 (d ancho, *J*=9,6 Hz, 1 H) 7,16 (s ancho, 1 H) 7,18 - 7,61 (m, 4 H) 7,68 (d ancho, *J*=8,9 Hz, 1 H) 7,86 (s ancho, 1 H) 8,44 (d, *J*=8,9 Hz, 1 H) 8,81 (m ancho, 1 H) 10,17 (m ancho, 1 H)

Punto de fusión (Kofler) = 177 °C

4-{3-[3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida



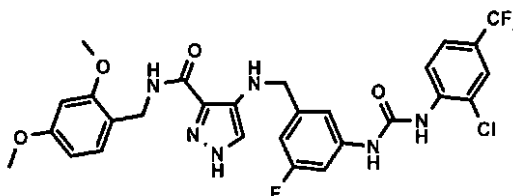
Una solución de 5,9 g (9,5 mmol) de 4-{3-[3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazol-3-(2,4-dimetoxi-bencilamida) y 4,5 g (24 mmol) de ácido para-toluenosulfónico en 400 ml de tolueno se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de decantar, se separa la solución toluénica de una goma amarilla. La goma se diluye en 150 ml de metanol y 500 ml de acetato etílico. A continuación, se añaden 500 ml de agua. La solución se enfría y se alcaliniza con 100 ml de una solución acuosa de potasa (10 N). Después de decantar, se extrae la fase acuosa con una solución de 400 ml de acetato etílico y 100 ml de metanol. Se combinan las fases orgánicas y se lavan con 100 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida para dar un sólido de color amarillo pálido, que se purifica sobre 200 g de sílice, eluida con una solución de diclorometano/metanol/acetonitrilo 80/10/10 (en volumen): se obtienen 1,77 g de 4-{3-[3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

SM: Tiempo de retención Tr (min) = 4,29 [M+H]⁺ m/z = 471; [M-H]⁻ m/z = 469

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 4,19 (d, *J*=6,7 Hz, 2 H) 5,74 (m ancho, 1 H) 6,80 (d ancho, *J*=9,6 Hz, 1 H) 6,95 - 7,11 (m, 3 H) 7,24 (m extendido, 1 H) 7,42 (dt, *J*=11,3, 2,3 Hz, 1 H) 7,67 (d ancho, *J*=8,9 Hz, 1H) 7,86 (s ancho, 1 H) 8,44 (d, *J*=8,9 Hz, 1 H) 8,70 (s ancho 1 H) 9,92 (s ancho, 1 H) 12,57 (s ancho, 1 H)

Punto de fusión (Kofler) : 220°C

4-{3-[3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazol-3-(2,4-dimetoxi-bencilamida)



10 Una solución de 10 g (32 mmol) de hidrocloreuro de 4-amino-1H-pirazol-3-(2,4-dimetoxi-bencilamida) y de 5,9 ml (35,2 mmol) de diisopropiletilamina en 300 ml de tetrahidrofurano se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se agregan 3,85 g (35 mmol) de sulfato de magnesio y 12,70 g (35,2 mmol) de 1-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-(3-fluoro-5-formil-fenil)-urea. La mezcla de reacción,
15 entonces, se calienta a reflujo durante 14 horas. Seguidamente, la mezcla se enfría a 25°C y a continuación se agregan lentamente 10,08 g (160 mmol) de cianoborohidruro sódico. Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se concentra a sequedad en el evaporador rotativo. La goma obtenida se agita con 300 ml de agua y 500 ml de solución acuosa de sosa (1N). Esta suspensión se agita
20 durante 30 minutos con 1 l de diclorometano. Después de la filtración sobre vidrio sinterizado N°3, el sólido obtenido se enjuaga con 2 veces 500 ml de agua, y se seca en estufa al vacío a 40°C. Seguidamente, el sólido recristaliza en 800 ml de metanol, en caliente, para dar 8,3 g de 4-{3-[3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazol-3-(2,4-dimetoxi-bencilamida) en forma de polvo de color
25 blanco.

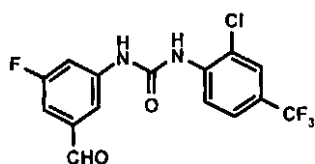
SM: Tiempo de retención Tr (min) = 4,97; [M+H]⁺ m/z = 621 ; [M-H]⁻ m/z = 619

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 3,73 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,19 (d, *J*=6,7 Hz, 2 H) 4,33 (d, *J*=6,7 Hz, 2 H) 5,71 (t ancho, *J*=6,7 Hz, 1 H) 6,46 (dd, *J*=8,3, 2,3 Hz, 1 H) 6,55 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H) 6,80 (d ancho, *J*=9,6 Hz, 1 H) 7,04 (s ancho, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,10 (d, *J*=8,9 Hz, 1 H) 7,43 (dt, *J*=11,4, 2,3 Hz, 1 H) 7,67 (d ancho, *J*=8,9 Hz, 1

H) 7,86 (s ancho, 1 H) 7,94 (t ancho, $J=6,7$ Hz, 1 H) 8,45 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H) 8,62 (m extendido, 1 H) 9,79 (m extendido, 1 H) 12,60 (m extendido, 1 H)

Punto de fusión (Kofler) 168 °C

5 **1-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-(3-fluoro-5-formil-fenil)-urea**



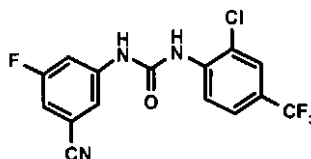
Una solución de 33,15 g (92,68 mmol) de 1-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-urea en 600 ml de tetrahidrofurano se agita a -10°C bajo atmósfera de argón. A continuación, se agregan 230 ml de una solución de hidruro de di-isobutil aluminio al 20% en tolueno, con un procedimiento "gota a gota" regular. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se agregan, entonces, 80 ml adicionales de hidruro de diisobutil-aluminio a -10°C. Después de 14 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra a sequedad en el evaporador rotativo para dar un aceite espeso, al que se agregan lentamente bajo agitación 500 g de hielo y 100 ml de ácido acético al 100%. La suspensión obtenida se filtra. A continuación, el sólido se diluye en 2 veces 800 ml de acetato etílico, y la solución orgánica se lava con 600 ml de solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra a sequedad en el evaporador rotativo, y se seca en estufa al vacío a 40°C para dar 29,57 g de 1-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-(3-fluoro-5-formil-fenil)-urea en forma de un polvo de color amarillo pálido.

SM: Tiempo de retención Tr (min) = 4,86; $[M+H]^+$ m/z = 361 ; $[M-H]^-$ m/z = 359

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,35 (ddd, $J=8,4, 2,3, 1,8$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,75 (m, 2 H) 7,78 (t, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 8,45 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 8,72 (s ancho, 1 H) 9,98 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 10,07 (s ancho, 1 H)

1-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-urea

22



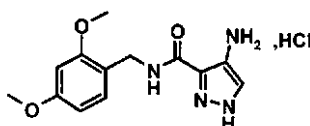
Una solución de 15 g (110,2 mmol) de 5-fluoro-3-cianoanilina en 150 ml de tetrahidrofurano se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. A continuación, se agregan 17,5 ml (121,22 mmol) de isocianato de 2-cloro-4-trifluorometil-fenilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas y después se concentra a sequedad en el evaporador rotativo. El residuo sólido obtenido recristaliza en caliente en 60 ml de acetato etílico para dar 33,25 g de 1-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-urea en forma de un sólido de color blanco.

10 SM: Tiempo de retención Tr (min) = 4,97; $[M+H]^+$: m/z 356

Punto de fusión (Kofler) : 286°C

La 5-fluoro-3-cianoanilina es un producto comercial.

Hidrocloreuro de 4-amino-1H-pirazol-3-(2,4-dimetoxi-bencilamida)



15 Una suspensión de 6,12 g (20 mmol) de 4-nitro-1H-pirazol-3-(2,4-dimetoxi-bencilamida) en 340 ml de etanol se agita a temperatura ambiente. Seguidamente, se agregan en un periodo de 5 minutos 15,8 g (70 mmol) de di-hidrato de cloruro de estaño. La mezcla de reacción se agita durante 14 horas a temperatura ambiente, y se concentra a sequedad en el evaporador rotativo. El residuo obtenido se agita con
20 330 ml de solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato sódico y 300 ml de diclorometano. Después de la decantación, la fase orgánica se extrae con 2 veces 150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con 150 ml de solución saturada de cloruro sódico, y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de concentrar en el evaporador rotativo, se obtienen 4,57 g de hidrocloreuro de 4-amino-1H-pirazol-3-(2,4-dimetoxi-bencilamida) en forma de un sólido de color violáceo.

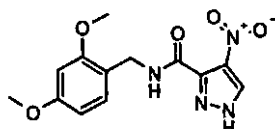
SM: IE: $[M]^+$. m/z = 276; pico de base m/z = 151

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 3,73 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,31 (d, $J=6,2$

Hz, 2 H) 4,56 (m extendido, 2 H) 6,46 (dd, $J=8,3$, 2,9 Hz, 1 H) 6,55 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 7,84 (t, $J=6,2$ Hz, 1 H) 12,50 (m extendido, 1 H)

Punto de fusión (Buchi) : 186°C

4-nitro-1H-pirazol-3-(2,4-dimetoxi-bencilamida)



5

Una solución de 14,65 g (76,4 mmol) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida dihidrato, y de 10,32 g (76,4 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol en 50 ml de dimetilformamida se agita a temperatura ambiente. Se agregan 11,7 g (70,03 mmol) de 2,4-dimetoxi-bencilamina y, a continuación 10,2 g de ácido 4-nitro-3-pirazol
10 carboxílico en porciones pequeñas. Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en 500 ml de agua. La suspensión se filtra y se lava con 2 veces 250 ml de agua. El sólido obtenido se seca en estufa al vacío a 40°C para dar 18,58 g de 4-nitro-1H-pirazol-3-(2,4-dimetoxi-bencilamida) en forma de un sólido de color blanco.

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,75 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,35 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H) 6,50 (dd, $J=8,3$, 2,4 Hz, 1 H) 6,56 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H) 7,21 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 8,71 (s ancho, 1 H) 8,88 (t ancho, $J=5,9$ Hz, 1 H) 14,13 (m extendido, 1 H)

SM (ES+/-) Tiempo de retención Tr (min) = 3,23 ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z = 307 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z = 305

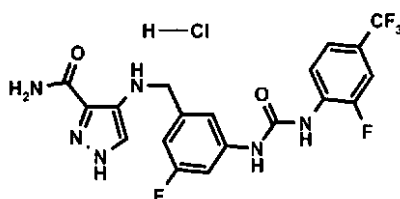
20 Punto de fusión (Kofler) 192 °C

El ácido 4-nitro-3-pirazol carboxílico es un producto comercial.

25

Ejemplo 2

Hidrocloreuro de 4-{3-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-

bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida

Una suspensión de 1,85 g (0,40 mmol) de 4-{3-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida en 40 ml de etanol se
 5 agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. A continuación, se agregan
 gota a gota 20 ml (40 mmol) de una solución de ácido clorhídrico en éter dietílico (1
 N). El medio de reacción se convierte en una solución transparente. Después de 12
 horas de agitación a temperatura ambiente, se evaporan los disolventes en un
 evaporador rotativo bajo presión reducida. El residuo obtenido se agita durante 30
 10 minutos en 200 ml de éter dietílico.

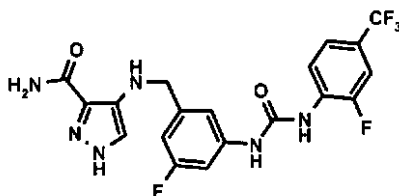
Después de filtración y secado en estufa se obtienen 1,75 g de hidrocloreuro de
 4-{3-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazol-3-
 carboxamida en forma de cristales amarillo pálido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,24 (s, 2 H) 6,83 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H) 7,08
 15 (s 1H) 7,18 (s ancho, 1H) 7,23 (s, 1 H) 7,35 (s ancho, 2 H) 7,42 (dt, *J*=11,3, 2,0 Hz, 1
 H) 7,54 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=11,2, 1,5 Hz, 1 H) 8,41 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H) 8,99 (s,
 1 H) 9,54 (s, 1 H)

SM: Tiempo de retención Tr (min) = 0,97; [M+H]⁺ *m/z* = 455

Punto de fusión (Kofler) 184°C (con descomposición).

20 **4-{3-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-
 pirazol-3-carboxamida**



Una solución de 22,3 g (36,89 mmol) de 4-{3-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-
 25 ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazol-3-(2,4-dimetoxi-bencilamida) y 17,54 g (92,22

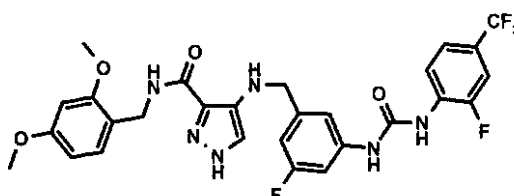
mmol) de ácido para-toluenosulfónico en 600 ml de tolueno se calienta a reflujo durante 14 horas. Después de decantar, se separa la solución toluénica de una goma amarilla. La goma se agita durante 2 horas en 280 ml de agua y 100 ml de sosa (10N). La suspensión se filtra. El sólido obtenido se enjuaga con 3 veces 350 ml de agua y se seca para dar un sólido de color crema que se purifica sobre 350 g de sílice, eluida con una solución de diclorometano/metanol/acetonitrilo 95/2,5/2,5 (en volumen): se obtienen 3,85 g de 4-{3-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,18 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H) 5,68 - 5,77 (m, 1 H) 6,80 (d, *J*=8,8 Hz, 1H) 7,01 - 7,08 (s ancho, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,24 (s ancho, 1 H) 7,40 (dt, *J*=11,4, 2,0 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=11,5 Hz, 1 H) 8,41 (t, *J*=8,4 Hz, 1 H) 8,92 (s ancho, 1 H) 9,40 (s ancho, 1 H) 12,55 (s ancho, 1 H)

SM: Tiempo de retención Tr (min) = 4,09 [M+H]⁺ m/z = 455; [M-H]⁻ m/z = 453

Punto de fusión (Kofler) 233 °C

15 **4-{3-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-bencilamino}-1H-pirazol-3-(2,4-dimetoxi-bencilamida)**



Una solución de 11,40 g (36,45 mmol) de hidrocloreto de 4-amino-1H-pirazol-3-(2,4-dimetoxi-bencilamida) y de 6,65 ml (40,09 mmol) de diisopropiletilamina en 360 ml de tetrahidrofurano se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se agregan 4,35 g (36,45 mmol) de sulfato de magnesio y 13,80 g (35,2 mmol) de 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-(3-fluoro-5-formil-fenil)-urea. La mezcla de reacción, entonces, se calienta a reflujo durante 14 horas. Seguidamente, la mezcla se enfría a 25°C y a continuación se agregan lentamente 11,46 g (182,25 mmol) de cianoborohidruro sódico. Después de 72 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se concentra a sequedad en el evaporador rotativo. La goma obtenida se agita con 400 ml de agua y 500 ml de solución de sosa (1N). Esta suspensión se agita durante 1 hora y, a continuación, se filtra sobre vidrio sinterizado N°3, el sólido obtenido se enjuaga con 3 veces 500 ml de agua, y se seca en estufa al vacío a 40°C para dar 22,45 g de 4-{3-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-fluoro-

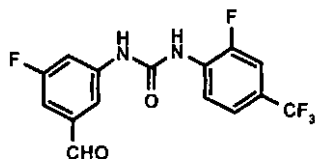
bencilamino}-1H-pirazol-3-(2,4-dimetoxi-bencilamida) en forma de un sólido de color rosáceo.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,73 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,18 (d, *J*=6, Hz, 2 H) 4,3 (s, 2 H) 5,0 (t, *J*=6, Hz, 1 H) 6,7 (d, *J*=8, Hz, 1 H) 6,5 (s, 1 H) 6,9 (d, *J*=9, Hz, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,7 - 7,2 (m, 2 H) 7,1 (d, *J*=11, Hz, 1 H) 7,3 (d, *J*=8, Hz, 1 H) 7,8 (d, *J*=11,3 Hz, 1 H) 7,95 (s ancho, 1 H) 8,40 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H) 9,25 (s ancho, 2 H) 12,52 (s ancho, 1 H)

SM: Tiempo de retención Tr (min) = 4,79; [M+H]⁺ *m/z* = 605 ; [M-H]⁻ *m/z* = 603

Punto de fusión (Kofler) 152 °C

10 **1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-(3-fluoro-5-formil-fenil)-urea**



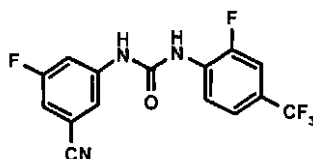
Una solución de 11,90 g (34,87 mmol) de 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-urea en 150 ml de tetrahidrofurano se agita a -2°C bajo atmósfera de argón. A continuación, se agregan 86 ml de una solución de hidruro de diisobutil-aluminio al 20% en hexano, usando un procedimiento "gota a gota" regular. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se agregan, entonces, 60 ml adicionales de hidruro de diisobutil-aluminio a -2°C. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra a sequedad en el evaporador rotativo para dar un aceite espeso, al que se agregan lentamente bajo agitación 500 g de hielo y 300 ml de ácido acético al 100%. La suspensión obtenida se filtra. El sólido obtenido se lava con 4 veces 150 ml de agua, se escurre y se seca en estufa al vacío a 40°C para dar 13,95 g de 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-(3-fluoro-5-formil-fenil)-urea en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,33 - 7,38 (m, 1 H) 7,57 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,41 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H) 9,05 (s ancho, 1 H) 9,65 (s, 1 H) 9,98 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H)

SM: Tiempo de retención Tr (min) = 4,62; [M+H]⁺ *m/z* = 345 ; [M-H]⁻ *m/z* = 343

Punto de fusión (Kofler) 247 °C

1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-urea



Una solución de 6,15 g (45,18 mmol) de 5-fluoro-3-cianoanilina en 90 ml de tetrahidrofurano se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se
5 agregan, gota a gota, 4,3 ml (36,14 mmol) de difosgeno y, después, 30 ml (135,54 mmol) de trietilamina. Después de 3 horas de reflujo de la mezcla de reacción, se agrega lentamente una solución de 7,10 g (39,64 mmol) de 4-amino-3-fluoro-trifluorometilbenceno en 10 ml de tetrahidrofurano. El reflujo se mantiene 2 horas más. La mezcla de reacción se agita entonces en 100 ml de agua y, a continuación, se
10 extrae con 100 ml de acetato etílico. La fase orgánica se lava con 100 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y después se concentra a sequedad en el evaporador rotativo. El residuo sólido obtenido recristaliza en caliente en 90 ml de acetonitrilo para dar 10,35 g de 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-urea en forma de un sólido de color crema.

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,47 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,70 - 7,75 (m, 2 H) 8,37 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H) 9,17 (s ancho, 1 H) 9,63 (s ancho, 1 H)

SM: Tiempo de retención Tr (min) = 1.1; $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 341.

Punto de fusión (Kofler) 253 °C

20 Los productos de la invención son útiles como agentes inhibidores de una o varias reacciones catalizadas por una quinasa. KDR y/o Tie2 son quinasas para las que serán particularmente útiles como inhibidores los productos de la invención.

Las razones por las que se eligen estas quinasas son las siguientes:

25

KDR

KDR (Receptor con Dominio de inserción Quinasa, Kinase insert Domain Receptor) también llamado VEGF-R2 (Receptor 2 del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), se expresa principalmente
30 en las células endoteliales. Este receptor une el factor pro-angiogénico VEGF, por lo

que hace de mediador de una señal transduccional a través de la activación de su dominio quinasa intracelular. La inhibición directa de la actividad quinasa de VEGF-R2 permite reducir el fenómeno de la angiogénesis en presencia de VEGF exógeno (Vascular Endothelial Growth Factor : factor de crecimiento vascular endotelial) (Strawn et al., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Este proceso se ha demostrado principalmente mediante mutantes VEGF-R2 (Millauer et al., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.1615-1620). El receptor VEGF-R2 no parece tener ninguna otra función en adultos aparte de la vinculada a la actividad angiogénica de VEGF. Además de este papel fundamental en el proceso dinámico angiogénico, los resultados recientes sugieren que la expresión de VEGF contribuye a la supervivencia de las células tumorales después de la quimioterapia y de la radioterapia, subrayando la sinergia potencial de los inhibidores de KDR con otros agentes (Lee et al. *Cancer Research*, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

Tie2

Tie-2 (TEK) es un miembro de una familia de receptores tirosina quinasa, específico de las células endoteliales. Tie2 es el primer receptor con actividad tirosina quinasa del que se conoce a la vez el agonista (angiopoyetina 1 o Ang1) que estimula la autofosforilación del receptor y la señalización celular [S. Davis et al (1996) *Cell* 87, 1161-1169] y el antagonista (angiopoyetina 2 o Ang2) [P.C. Maisonpierre et al. (1997) *Science* 277, 55-60]. La angiopoyetina 1 puede tener un efecto sinérgico con el VEGF en las últimas etapas de la neo-angiogénesis [Asahara T. *Circ. Res.*(1998) 233-240]. Los experimentos de inactivación génica y las manipulaciones transgénicas de la expresión de Tie2 o de Ang1 dan lugar a animales que presentan defectos de vascularización [D.J. Dumont et al. (1994) *Genes Dev.* 8, 1897-1909 y C. Suri (1996) *Cell* 87, 1171-1180]. La unión de Ang1 a su receptor da lugar a la autofosforilación del dominio quinasa de Tie2 que es esencial para la neovascularización así como para el reclutamiento y la interacción de los vasos con los pericitos y las células musculares lisas; estos fenómenos contribuyen a la maduración y a la estabilidad de los vasos recién formados [P.C. Maisonpierre et al (1997) *Science* 277, 55-60]. Lin et al (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 y Lin P. (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, han demostrado una inhibición del crecimiento y de la vascularización tumoral, así como una disminución de las metástasis en pulmón, durante infecciones adenovirales o inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en modelos xenográficos de tumor de mama y de melanoma.

Por las razones que se indican a continuación, los inhibidores de Tie2 pueden utilizarse en las situaciones en las que se hace una neovascularización o angiogénesis

de forma inapropiada, es decir, en los cánceres en general, pero también en los cánceres particulares tales como el sarcoma de Kaposi o el hemangioma infantil, la artritis reumatoide, la osteoartritis y/o sus dolores asociados, las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la recto-colitis hemorrágica o la enfermedad de Crohn, las patologías del ojo tales como la degeneración macular asociada a la edad, las retinopatías diabéticas, la inflamación crónica, la psoriasis.

La angiogénesis es un proceso de generación de nuevos vasos capilares a partir de vasos pre-existentes. La angiogénesis tumoral (formación de nuevos vasos sanguíneos), indispensable en el crecimiento tumoral, es igualmente uno de los factores esenciales de la diseminación metastásica (Oncogene. 2003 Mayo 19;22(20):3172-9 ; Nat Med. 1995 Ene;1(1):27-31.).

Esta neo-vascularización se debe a la migración, a la proliferación y a la diferenciación de las células endoteliales bajo la influencia de factores angiogénicos secretados por las células cancerígenas y las células del estroma (Recent Prog Horm Res. 2000;55:15-35; 35-6).

El sistema angiopoyetina 1 / receptor Tie2 juega un papel preponderante en la maduración de los vasos y permite el reclutamiento de células periendoeliales para estabilizar el vaso (Cell. 1996 Dic 27;87(7):1161-9, Recent Prog Horm Res. 2004;59:51-71). Así, se ha mostrado que la administración de la forma recombinante soluble del dominio extracelular del receptor Tie-2 (exTek) inhibe la angiogénesis tumoral en los modelos de tumores murinos así como el desarrollo metastásico (Pengnian Lin, Jake A. Buxton, Ann Acheson, Czeslaw Radziejewski, Peter C. Maisonpierre, George D. Yancopoulos, Keith M. Channon, Laura P. Hale, Mark W. Dewhirst, Samuel E. George, y Kevin G. Peters, Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Jul 21;95(15):8829-34 ; Cecilia Melani, Antonella Stoppacciaro, Chiara Foroni, Federica Felicetti, Alessandra Caré et Mario P. Colombo, Cancer immunol Immunother. 2004 Jul;53(7):600-8). En las células endoteliales en cultivo, la estimulación de Tie-2 activa la vía de la PI3 quinasa, las vías p42/p44 implicadas en la proliferación y la migración celular; la síntesis de PAF (Cell Signal. 2006 Abr 14; ahead of print) vía implicada en la actividad pro-inflamatoria. La estimulación de Tie2 estimula la ruta de la Akt e inhibe la apoptosis (Laura M DeBusk, Dennis E Hallahan, Pengnian Charles Lin, Exp Cell Res. 2004 Aug 1;298(1):167-77) una ruta de transducción conocida por su importancia en la supervivencia celular.

La adición de Extek (receptor soluble de Tie2) inhibe la formación de pseudo túbulos de células endoteliales sobre Matrigel (Cecilia Melani, Antonella Stoppacciaro, Chiara Foroni, Federica Felicetti, Alessandra Caré et Mario P. Colombo, Cancer immunol Immunother. 2004 Jul; 53 (7): 600-8. Estos estudios indican que el sistema

Tie-2/Angiopoyetina es necesario durante los primeros estadios de la formación de brotes vasculares en los tejidos adultos y que una función del receptor Tie-2 es aumentar la supervivencia de células endoteliales durante la formación de los vasos sanguíneos. Además, la angiopoyetina-1 estimula la proliferación de las células endoteliales linfáticas, así como la linfangiogénesis (desarrollo de los neo-vasos linfáticos), ruta de acceso privilegiadas para el desarrollo metastático (Tohru Morisada, Yuichi Oike, Yoshihiro Yamada, Takashi Urano, Masaki Akao, Yoshiaki Kubota, Hiromitsu Maekawa, Yoshishige Kimura, Masako Ohmura, Takeshi Miyamoto, Shiro Nozawa, Gou Young Koh, Kari Alitalo, y Toshio Suda, Blood. 2005 Jun 15; 105(12): 4649-56).

Entre las enzimas que desempeñan una función en la angiogénesis cabe citar, igualmente, PDGFR β (Guzman and Laurence H. Hurley, Univ of Arizona Molecular Cloning of the Human PDGFR-beta Promoter and Targeting the G-Quadruplex-Forming Region to Control gene Expression; Biomedical Drug Discovery, Genomics/Gentics, Therapeutic), FGFR1 (Somaia Elbauomy Elsheikh, Andrew R Green,¹ Maryou BK Lambros, Nicholas C Turner, Matthew J Grainge,³ Des Powe,¹ Ian O Ellis, and Jorge S Reis-Filho, *FGFR1* amplification in breast carcinomas: un análisis de hibridación cromogénica *in situ*; FLT1 (Shibuya M (2007). "Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): a dual regulator for angiogenesis.". *Angiogenesis* 9 (4): 225-30; discussion 231 y VEGFR3 (Tamela, T. et al Blocking VEGFR-3 suppresses angiogenic sprouting and vascular network formation, Nature 454, 656-660 (20058).

Los procesos de angiogénesis juegan así un papel preponderante en la progresión de numerosos tumores sólidos. Además, se ha mostrado que la probabilidad de aparición de metástasis aumenta muy fuertemente con el aumento de la vascularización del tumor primario (Br J. Cancer. 2002 Mayo 20 ; 86 (10): 1566-77.

El papel potencial de los agentes pro-angiogénicos en las leucemias y linfomas se ha documentado igualmente y más recientemente. En efecto, de manera general se ha descrito que los clones celulares en estas patologías pueden destruirse bien de forma natural por el sistema inmunitario, bien bascular en un fenotipo angiogénico que favorece su supervivencia y a continuación su proliferación. Este cambio de fenotipo se induce por una sobreexpresión de factores angiogénicos, principalmente por los macrófagos y/o una movilización de estos factores a partir de la matriz extracelular (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM. , *Acta Haematol*, (2001), vol 207, pp106-190.

Existe una correlación entre el proceso de angiogénesis de la médula ósea y las "enfermedades extramedulares" en las Cml (leucemia mielomonocítica crónica, chronic myelomonocytic leukemia). Diferentes estudios demuestran que la inhibición de la angiogénesis podría representar una terapéutica preferente en esta patología (Leuk Res. 2006 Ene; 30 (1): 54-9 ; Histol Histopathol. 2004 oct. ;19(4): 1245-60. Además, se ha sugerido especialmente que la activación del sistema Tie2/angiopoyetina está implicada en el desarrollo de la angiogénesis de la médula ósea en pacientes que padecen mieloma múltiple (Blood. 2003 Jul 15; 102 (2): 638-45.

Determinación de la actividad de los compuestos – Protocolos experimentales

10 1. **KDR**

El efecto inhibitor de los compuestos se determina en un ensayo de fosforilación de sustrato *in vitro* por una técnica de centelleo (placa de 96 pocillos de tipo básico Flash Plate).

El dominio citoplasmático (residuos 790 a 1356) de la enzima KDR humana se clonó en forma de fusión GST en el vector de expresión baculovirus pFastBac. La proteína se expresó en células SF21, se purificó y activó por autofosforilación. El sustrato se compone de los residuos 658 a 850 de la PLC expresada y purificada en forma de proteína de fusión GST.

La actividad quinasa de KDR se mide en el tampón MOPS 20 mM, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 1mM, pH = 7,4. Los compuestos se diluyen inicialmente en DMSO al 100% y, seguidamente, se preparan en solución 10X en DMSO al 30% - tampón al 70%. Se depositan 10 µl de solución 10X y, después, 70 µl de tampón que contiene 150 ng (1,6 pmol) de enzima KDR a 4°C. La reacción se inicia agregando 20 µl de solución que contiene 2 µg (41 pmol) de sustrato PLC_γ, 0,5 µCi de ³³P[ATP] y ATP 2 µM frío. La placa se agita. Después de 30 minutos de incubación a 37°C, se retira el tampón de incubación y se lavan los pocillos tres veces con 300 µl de PBS. Se mide la radiactividad en cada pocillo usando un contador de radiactividad Trilux-βWallac.

El ruido de fondo se determina por la medición de la radiactividad en cuatro pocillos diferentes que contienen el ATP (marcado radiactivamente y frío) y el sustrato, en ausencia de enzima y de compuesto. La actividad de control se mide en cuatro pocillos diferentes que contienen todos los reactivos, pero en ausencia del compuesto.

La inhibición de la actividad KDR con el compuesto de la invención se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad control determinada en ausencia del compuesto.

35 2. **Tie2**

El efecto inhibitor de los compuestos se determina en un ensayo de fosforilación de sustrato *in vitro* por una técnica de centelleo (placa de 96 pocillos de tipo básico Flash Plate).

La secuencia que codifica Tie2 humana, correspondiente a los aminoácidos del dominio intracelular 774-1124, se introdujo en un vector de expresión baculovirus pFastBacGT en forma de proteína de fusión GST. GST-Tie2 se purificó y activó por autofosforilación. El sustrato se compone de los residuos 658 a 850 de la PLC expresada y purificada en forma de proteína de fusión GST.

Se midió la actividad quinasa de Tie2 en un tampón MOPS 20mM pH 7,4, que contiene MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM. Los compuestos se diluyen inicialmente en DMSO al 100% y, seguidamente, se preparan en solución 10X en DMSO al 30%, tampón al 70%. Se depositan 10 µl de solución 10X y, después, 70 µl de tampón que contiene 100 ng (1,5 pmol) de enzima Tie2 a 4°C. La reacción se inicia agregando 20 µl de solución que contiene 2 µg (41 pmol) de sustrato PLCγ, 0,5 µCi de γ³³P[ATP] y ATP 2 µM frío. La placa se agita. Después de 30 minutos de incubación a 37°C, se retira el tampón de incubación y se lavan los pocillos tres veces con 300 µl de PBS. Se mide la radiactividad en cada pocillo usando un contador de radiactividad Trilux-βWallac.

El ruido de fondo se determina por la medición de la radiactividad en cuatro pocillos diferentes que contienen el ATP (marcado radiactivamente y frío) y el sustrato, en ausencia de enzima y de compuesto. La actividad de control se mide en cuatro pocillos diferentes que contienen todos los reactivos, pero en ausencia del compuesto.

La inhibición de la actividad Tie2 se calcula y expresa en porcentaje de inhibición respecto a la actividad control determinada en ausencia de compuesto.

3. Rastreo de moléculas mediante medición por marcaje radiactivo de la actividad de fosforilación de quinasa FLT1 en presencia de sustrato PFCγ.

La actividad quinasa de FLT1 se mide de la misma manera que la inhibición de Tie2 con una mezcla de reacción compuesta por 70 µL de tampón quinasa que contiene 13 nM de enzima FLT1 por pocillo

La inhibición de la actividad FLT1 se calcula y expresa en porcentaje de inhibición con respecto a la actividad control determinada en ausencia de compuesto.

El porcentaje de inhibición correspondiente a cada concentración de moléculas se calcula de la forma siguiente:

% inhibición = (media de las CPM de los pocillos tratados – media de las CPM de

los pocillos controlados) / (CPM de los pocillos no tratados- media de los CPM de los controles) x 100

4. .Rastreo de moléculas mediante medición por marcaje radiactivo de la actividad de fosforilación de quinasa PDGFR en presencia de sustrato PLC γ

5 El ensayo se lleva a cabo de forma paralela al efectuado con la enzima FLT1, utilizando en lugar de 13 nM de Flt1; 16 nM de enzima PDGFR, y en las placas de 96 pocillos se mezclan 18 μ l de Enzima GST-PDGFR a 4 mg/ml (para una pureza del 80%) lote VLT802

5. .Rastreo de moléculas mediante medición por marcaje radiactivo de la actividad de fosforilación de quinasa FGFR en presencia de sustrato PLC γ

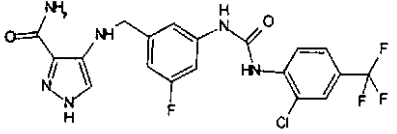
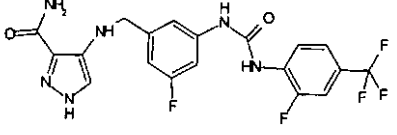
10 El ensayo se lleva a cabo de forma paralela al efectuado con la enzima FLT1, utilizando en lugar de 13 nM de Flt1; 27 nM de enzima FGFR, y en las placas de 96 pocillos se mezclan 18 μ l de Enzima GST-FGFR a 1,1 mg/ml (para una pureza del 100%): (lote JCE3666)

15 Resultados:

Los compuestos de los ejemplos de la invención presentan una concentración que inhibe el 50 % de la actividad de la quinasa que está comprendida generalmente entre 0,1 nM y 2 μ M sobre KDR y/o TIE2, preferentemente comprendida entre 0,1 nM y 500 nM, y más preferentemente comprendida entre 0,1 nM y 50 nM. Los valores de la

20 tabla 1, a continuación, se proporcionan como ilustración.

COMPUESTOS	KDR nM	Tie2 nM	PDGFR β nM	FGFR1 nM	FLT1 nM	VEGFR3 nM
------------	-----------	------------	---------------------	-------------	------------	--------------

	3	36	11	54	3	3
	2	39	20	92	1,3	

[0023] Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su aclaramiento hepático.

Evaluación del aclaramiento intrínseco de los compuestos, utilizando
5 hepatocitos humanos: Protocolo experimental

Observación: El ensayo *in vitro* descrito a continuación sobre células del hígado humano se utiliza para predecir un parámetro farmacocinético importante: el metabolismo hepático de un compuesto determinado cuando se administra a un ser humano.

10 Condiciones de cultivo:

Las incubaciones de las preparaciones crioconservadas de hepatocitos humanos (d'IVT: IVT-TLN-180608 procedentes de In Vitro Technologies, Inc, Baltimore, Maryland, EE.UU., y de las preparaciones frescas de hepatocitos humanos (de Biopredic: HEP200239) se llevaron a cabo en placas que comprenden 48 pocillos

15 recubiertos de colágeno.

Condiciones experimentales

Las cinéticas se pusieron en marcha por la adición, en el medio de cultivo, de los compuestos a una concentración final de 5 µM, en ausencia o presencia de ketoconazol 10µM (inhibidor de CYP3A4). El volumen de incubación es de 100 µL, la
20 duración de incubación es de 0 - 24 horas (puntos cinéticos habituales: 0-0,5 - 1 - 2 - 4 - 6 - 8 – 24 horas).

Las cinéticas se detuvieron por adición de acetonitrilo/agua, con corticoesterona como patrón estándar interno. Las células se desprendieron y,

seguidamente, se lisaron. Se combinaron los medios intracelulares y extracelulares y se congelaron (- 20°C) con el fin de conservarlos hasta el análisis LC-MS/MS.

Método analítico de LC-MS/MS:

Los medios intracelulares y extracelulares combinados se descongelaron, se
5 sometieron a ultrasonidos, se agitaron con vórtex y se centrifugaron a 3000g durante 20 minutos. Los sobrenadantes se inyectaron y analizaron por LC-MS/MS.

Tratamiento de datos y "clasificación"

• La velocidad *in vitro* inicial se calculó para los metabolitos específicos de los citocromos P450 y se expresó en nmol/hora/millón de células.

10
$$V = [\text{concentración a } T(n) - \text{concentración a } T(n-1)] / [T(n) - T(n-1)]$$

El aclaramiento intrínseco se determinó y expresó en ml/hora/millón de células

$$Cl_{int} = \text{dosis} / \text{AUC}_{0-24h}$$

Dosis = cantidad en T (0) (nmoles/millón de células)

AUC_{0-24h}: calculada por WinNonlin, con un análisis no compartimental,
15 representando como modelo una inyección intravenosa de tipo bolo

La clasificación del aclaramiento intrínseco se definió de la forma siguiente:

$Cl_{int} < 0.040 \text{ ml.hr}^{-1} \cdot 10^{-6} \text{ células}$: aclaramiento intrínseco intermedio

$0.040 Cl_{int} < 0.120 \text{ ml.hr}^{-1} \cdot 10^{-6} \text{ células}$: aclaramiento intrínseco débil

$Cl_{int} 0.040 \text{ ml.hr}^{-1} \cdot 10^{-6} \text{ células}$: aclaramiento intrínseco elevado

20 Información demográfica sobre el donante:

Preparaciones de hepatocitos humanos criopreservados:

D'IVT : • IVT, grupo TLN: Varón, caucásico, 25 años

Preparaciones de hepatocitos humanos frescos:

De Biopredic : • HEP200239 : Mujer, desconocida, 58 años

25 En este ensayo, el valor de aclaramiento intrínseco del compuesto descrito en el Ejemplo 1 es de 0,057 ml/hora/millón de células (valor clasificado como intermedio con escasa variabilidad inter-individual).

En este ensayo, el valor de aclaramiento intrínseco del compuesto descrito en el Ejemplo 2 es de 0,055 ml/hora/millón de células (valor clasificado como intermedio

con escasa variabilidad inter-individual).

[0024] Se llevaron a cabo otros ensayos, consistentes en medir la actividad *in vivo* de los compuestos según la invención sobre tumores del colon.

[0025] Esta actividad sobre los tumores del colon de los compuestos según la invención se estudió en el melanoma B16. Como comparación, se analizó el producto del Ejemplo 19 de la solicitud WO08065282.

La eficacia de un producto se puede determinar *in vivo* por diferentes criterios: se la puede determinar por el porcentaje de inhibición tumoral %T/C, que representa la relación entre el peso medio de los tumores del grupo tratado (T) y el peso medio de los tumores del grupo de control (C) el día 12 ó 13 de tratamiento. Se considera que un producto es activo cuando la relación T/C es menor que 42%, y que un producto posee una elevada actividad antitumoral cuando la relación T/C es menor que 10%. (Corbett TH and coll., Cancer Research, 42, 1707-1715 (1982).

Para poner de manifiesto la eficacia de un compuesto, se puede determinar también el $\log_{10}$ de células destruidas, que se determina según la fórmula siguiente:

$$\log_{10} \text{ de las células muertas} = T - C \text{ (días)} / 3,32 \times T_d$$

en la que T - C representa el período de crecimiento de las células, que es el tiempo medio, en días, para que los tumores del grupo tratado (T) y los tumores del grupo de control (C) hayan alcanzado un valor predeterminado (750 mg por ejemplo) y T_d representa el tiempo, en días, necesario para que se duplique el volumen del tumor en los animales de control [T.H. CORBETT et coll., Cancer, 40, 2660.2680 (1977); F.M. SCHABEL et coll., Cancer Drug Development, Part B, Methods in Cancer Research, 17, 3-51, Nueva- York, Academic Press Inc. (1979)]. Un producto se considera activo si $\log_{10}$ de las células muertas es superior o igual a 0,7. Un producto se considera muy activo si el $\log_{10}$ de las células muertas es superior a 2,8.

La eficacia de los compuestos sobre los tumores sólidos puede determinarse experimentalmente de la siguiente forma:

Los animales usados en el experimento, por lo general ratones hembras C57BL/6, reciben injertos bilaterales por vía subcutánea de 30 a 60 mg de un fragmento de tumor humano B 16 (Referencia del tumor.) el día 0. Los animales que portan los tumores se distribuyen aleatoriamente antes de ser sometidos a los diversos tratamientos y controles. En el caso de tratamiento de tumores de la

presente invención, se inició el tratamiento en un estadio precoz, es decir, 3 a 4 días después del implante. Los animales que han sido sometidos a tratamiento con los compuestos presentaron un peso de aproximadamente 20 g. Los animales portadores de tumores se sometieron igualmente a los mismos tratamientos con el excipiente
5 solamente, con el fin de poder disociar el efecto tóxico del excipiente del efecto propio de la quimioterapia sobre el tumor. La administración de los compuestos se llevó a cabo por vía oral a las dosis indicadas en las tablas, y con los excipientes indicados en las tablas, con una doble administración diaria. Esta forma de administración se practicó durante 8 a 11 días, según los estudios, después del implante del tumor.

10 Los tumores se miden dos o tres veces por semana hasta que el tumor alcanza aproximadamente 2 g o hasta la muerte del animal si éste sobrevive antes de que el tumor alcance 2 g. Se hace la autopsia de los animales durante su sacrificio.

La actividad antitumoral se determina en función de diferentes parámetros registrados.

15 A modo de ejemplo, en las tablas siguientes se ofrecen los resultados obtenidos con los compuestos según la invención utilizados a su dosis óptima.

[0027] De esta forma, la invención tiene como objeto medicamentos que comprenden un compuesto de la fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable.

20 **[0028]** Según otro de sus aspectos, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) para su aplicación como medicamento en el tratamiento del cáncer. Los compuestos según la invención pueden utilizarse, por lo tanto, para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos inhibidores de la angiogénesis.

[0029] Estos medicamentos son aplicables en terapéutica, especialmente en el
25 tratamiento de tumores cancerosos, en particular de tumores sólidos.

[0030] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, de
30 dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

[0031] En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado
5 con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

[0032] Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual y bucal,
10 formas de administración transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

[0033] Como ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes:

	Compuesto según la invención	50,0 mg
	Manitol	223,75 mg
15	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

[0034] Por vía oral, la dosis de principio activo administrada por día puede alcanzar
20 1200 mg/kg, en una o varias tomas.

[0035] Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas; no estando dichas dosificaciones fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho
25 paciente.

[0036] La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente.

EVALUACIÓN DEL EJEMPLO 1 CONTRA EL MELANOMA MURINO PRECOZ B16

Compuesto p.o. (día de administración)	Dosificación en mg/kg/ adm	Dosis total en mg/kg	Muerte debida al producto (día de la muerte)	%BWC (día del nivel mínimo)	Peso medio del tumor en mg, el día 13 (intervalo)	T/C en % día13	T-C en días 750 mg	Log de células destruidas totales	Comentarios
Ejemplo 1	160.0	3178 ^b	0/5	-2,3 (6)	23 (0-89)	2	6.8	2.6	HDT activo
Días 4-14 (2x/d) ^a	99	1966 ^b	0/5	-1.0 (5)	72 (0-75)	5	6.2	2.3	activo
	62	1232 ^b	0/5	+1,8 (5)	128 (75-273)	10	6.2	2.3	activo
Día 4-14	44	481 ^b	0/5	+10.6 (15)	686 (243-1418)	51	-	-	inactivo
Excipiente PO 4-14 (2x/d)			0/10	+11.9 (15)	1334 (496-1650 ^c)				

BCM-1948. Tiempo para la duplicación del tumor = 0,8 días. Formulación: Ejemplo 1 = 98% PEG200, 2% PS80. Abreviaturas utilizadas: BWC= variación del peso corporal, HNTD= máxima dosis no tóxica, HDT = dosis máxima ensayada. ^a Una vez al día para los días 9 y 10. ^b La dosis se redujo accidentalmente en 7% el día 7. ^c Calculado sobre 9 ratones, debido a una muerte accidental el día 8.

p.o. = *per os*

39

EVALUACIÓN DEL EJEMPLO 2 CONTRA EL MELANOMA MURINO PRECOZ B16									
Compuesto p.o. (día de administración)	Dosificación en mg/kg/adm	Dosis total en mg/kg	Muerte debida al producto (día de la muerte)	%BWC (día del nivel mínimo)	Peso medio del tumor en mg, el día 11 (intervalo)	T/C en % día11	T/C en dias 750 mg	Log de células destruida s totales	Comentarios
Ejemplo 2	160.0	2560.0	6/6(10,2j11,13, 2d14)	-26,5 (13)	-	-	-	-	Tóxico
Día 3-10 (2 x / d)	99.2	1587,2	0/6	-8,1 (11)	0 (0-14)	0	5,4	1,8	HNTD activo activo
	61.5	984	0/6	+3,9 (11)	46 (0-95)	6	5.0	1,7	
Día 3-10	44.0	352.0	0/6	+6,6 (11)	201 (23-822)	27	3,0	1.0	activo
Excipiente PO 3-10 (2x/d)			0/10	+9,3 (11)	736 (222-1328)				

27

BCM-1979. Tiempo para la duplicación del tumor = 0,9 días. Tiempo medio para que los tumores del grupo de excipiente alcancen 740 mg = 11,9 días. Formulación: Ejemplo 2 = 20% labrasol,5% solutol,75% glucosa,5% en agua. Abreviaturas utilizadas: BWC= variación del peso corporal, HNTD= máxima dosis no tóxica, HDT = dosis máxima ensayada.

p.o. = per os

EVALUACIÓN DEL EJEMPLO 19 DE WO08065282 CONTRA EL MELANOMA MURINO PRECOZ B16

60

Compuesto (día de administración)	Dosificación en mg/kg/adm	Dosis total en mg/kg	Muerte debida al producto (día de la muerte)	%BWC (día del nivel mínimo)	Peso medio del tumor en mg, el día 12 (intervalo)	T/C en % día12	T/C en días 750 mg	Log de células destruidas totales	Comentarios
Ejemplo 18 de WO08065282	120,0	2554,3b	0/7c	+8,3 (14)	441 (270-594)	29	4,2	1,2	HDT activo
p.o. 3-13 (2x/d) ^a	74.4	1588,3b	0/7c	+10,6 (14)	459 (394-949)	30	3,6	1,0	activo
	46.1	984,0b	0/7	-0,0 (4)	849 (576-1093)	56	-	-	inactivo
Excipiente p.o. 3-13 (2x/d) ^a	-		0/10	+18,3 (14)	1522 (1000-1762)				

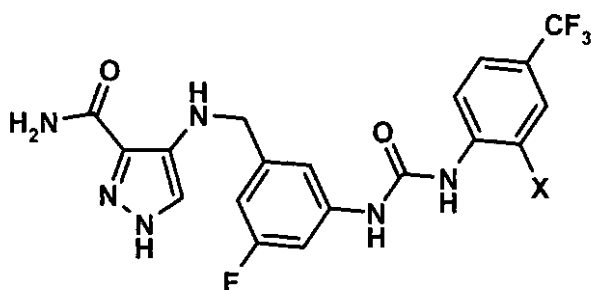
BCM-1755. sTiempo para la duplicación del tumor = 1,1 días. Formulación: Ejemplo 3 = Captisol 40% en agua, pH3.

Duración del tratamiento: ejemplo 3 = 11 días. Abreviaturas utilizadas: HDT = dosis máxima ensayada. ^a El día 3, los ratones fueron tratados una vez al día. ^b la dosis total se reevaluó por HPLC después de la dosificación de la solución madre los días 3, 4 y 11 a 13. ^c Una muerte accidental, eficacia calculada en 6 animales.

41

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



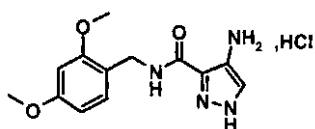
5 en la que :

X representa cloro o flúor,

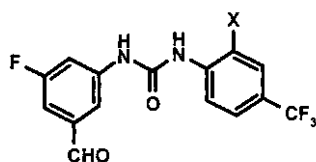
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que X representa cloro, en estado de base o de sal de adición a un ácido.

10 3. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado por que se hace reaccionar el compuesto siguiente



con el compuesto:



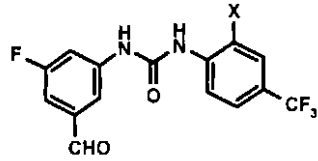
15

en presencia de diisopropil-etilamina en un medio inerte y, en una segunda etapa, se desprotege la amina con ácido para-toluenosulfónico.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por que el medio inerte es un medio aprótico apolar, preferentemente tetrahidrofurano.

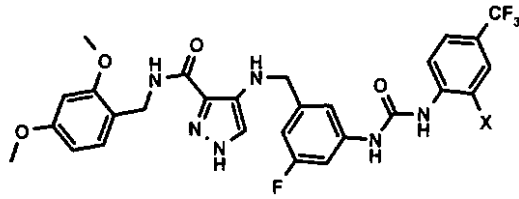
20

5. Compuesto de fórmula



en donde X representa cloro o flúor.

6. Compuesto de fórmula



5

en donde X representa cloro o flúor.

7. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable farmacéuticamente.

10 8. Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 2, para su aplicación como medicamento en el tratamiento del cáncer.

Resumen:

La invención se refiere los derivados de pirazoles de la fórmula general (I) en la que: en
5 donde X representa cloro o flúor. Procedimiento de preparación y aplicación en
terapéutica.

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/051394

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D231/38 C07C275/30 A61K31/415 A61P35/00
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 C07C 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, 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 2008/065282 A (SANOFI AVENTIS [FR]; BJERGARDE KIRSTEN [US]; DODSON MARK [US]; MAUGER) 5 June 2008 (2008-06-05) cited in the application page 53, line 3 - page 54; claims 1-28; examples 19,55 -----	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 2010

Date of mailing of the international search report

22/12/2010

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

Rufet, Jacques

45

46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/051394

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008065282 A	05-06-2008	AR 063638 A1	04-02-2009
		AU 2007327423 A1	05-06-2008
		CA 2667846 A1	05-06-2008
		CN 101553473 A	07-10-2009
		CO 6190516 A2	19-08-2010
		CR 10749 A	23-07-2009
		EA 200970472 A1	30-10-2009
		EC SP099312 A	30-06-2009
		EP 2091920 A2	26-08-2009
		FR 2908409 A1	16-05-2008
		JP 2010509297 T	25-03-2010
		KR 20090083456 A	03-08-2009
		PE 11622008 A1	02-10-2008
		SV 2009003253 A	27-10-2009
		US 2009291984 A1	26-11-2009
		UY 30707 A1	03-07-2008
		ZA 200903560 A	25-08-2010

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/051394

47

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D231/38 C07C275/30 A61K31/415 A61P35/00
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D C07C A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2008/065282 A (SANOFI AVENTIS [FR]; BJERGARDE KIRSTEN [US]; DODSON MARK [US]; MAUGER) 5 juin 2008 (2008-06-05) cité dans la demande page 53, ligne 3 - page 54; revendications 1-28; exemples 19,55	1-9

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 décembre 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/12/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

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

Fonctionnaire autorisé

Rufet, Jacques

48

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/051394

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2008065282 A	05-06-2008	AR 063638 A1	04-02-2009
		AU 2007327423 A1	05-06-2008
		CA 2667846 A1	05-06-2008
		CN 101553473 A	07-10-2009
		CO 6190516 A2	19-08-2010
		CR 10749 A	23-07-2009
		EA 200970472 A1	30-10-2009
		EC SP099312 A	30-06-2009
		EP 2091920 A2	26-08-2009
		FR 2908409 A1	16-05-2008
		JP 2010509297 T	25-03-2010
		KR 20090083456 A	03-08-2009
		PE 11622008 A1	02-10-2008
		SV 2009003253 A	27-10-2009
		US 2009291984 A1	26-11-2009
		UY 30707 A1	03-07-2008
		ZA 200903560 A	25-08-2010

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire :

GASLONDE, Aude
c/o Sanofi-Aventis
Département Brevets
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)

19 décembre 2011 (19.12.2011)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

FR2009/076

Demande internationale n°

PCT/FR2010/051394

NOTIFICATION IMPORTANTE

Date du dépôt international (jour/mois/année)

02 juillet 2010 (02.07.2010)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant

☐ l'inventeur

☐ le mandataire

☐ le représentant commun

Nom et adresse

Sanofi-Aventis
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

n° de téléphone

+33 1 55 71 40 91

n° de télécopieur

+33 1 53 77 87 51

Address électronique

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne

☒ le nom

☐ l'adresse

☐ la nationalité

☐ le domicile

Nom et adresse

SANOFI
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

n° de téléphone

+33 1 55 71 40 91

n° de télécopieur

+33 1 53 77 87 51

Address électronique

☐ Autorisation de recourir au courrier électronique

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur

☐ à l'administration chargée de la recherche internationale

☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire

☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

☒ aux offices désignés concernés

☐ aux offices élus concernés

☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

n° de télécopieur +41 22 338 71 30

Fonctionnaire autorisé

Perez Reina Luis

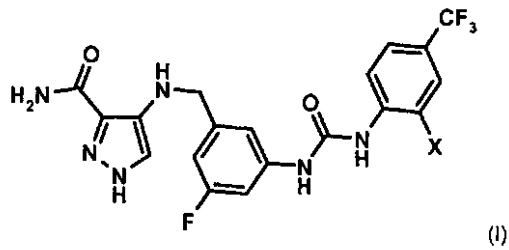
e-mail pt09.pct@wipo.int

n° de téléphone +41 22 338 74 09

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 231/038	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 0903270	(32) Fecha 03/07/2009	(33) País FR
		(72) Inventor(es) PIERRE-YVES ABECASSIS Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03/02/2012		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 06/01/2011	
Fecha de presentación de la solicitud: 02/07/2010		N° publicación: WO 2011/001122 A3	
No. de solicitud PCT/FR2010/051394			
(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOLES, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA			

Resumen:

La invención se refiere los derivados de pirazoles de la fórmula general (I) en la que: en donde X representa cloro o flúor. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.



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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 000102

Bogotá D.C., Enero 02 de 2012 - 11:36:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470842	02/01/2012	17.045.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-000505- -00000-0000
Fecha: 2012-01-03 10:39:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52

Có/o: 00751-841-037-3



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐