

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

UNIVERSITY COMERCIO



NO. 09-038612-700003-0000
FECHA DE EMISIÓN: 07-07-03... DIA: 2020 NUCLEACION I
CÓDIGO DE VERIFICACIÓN: 379 FASL NACIONAL II
02-07-2020 20:02

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 538

Referencia	:	Expediente No. 05.088.318
Asunto	:	Solicitud de Patente para DERIVADOS DE PIRAZOLOPIRIDINA
Solicitante	:	PALAU PHARMA, S.A.
Clase	:	A61K 031/437, A61P 035/000, A61P 037/000, C07D 471/004
Publicada en	:	La Gaceta No. 578 Del 31 de julio de 2007
Fecha de Solicitud	:	2 de septiembre de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo I del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$420.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 44372 de 26 de diciembre de 2007.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

Franklin

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO 14851-841-001-1
COLO-15929-843-001-2
ASG\JGG\ID-116770\WPC15929
No. M-2008-116770\ASG

370
370

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 154
FECHA : ENERO 2 DE 2008

RECEIVED
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
BOGOTA
NIT: 800176089-2
CALLE 17 No. 17-534 Des. 2020 NULORLACIONE
AVE: 579 FASENACIONALII
BOGOTA
FOLIOS: 2

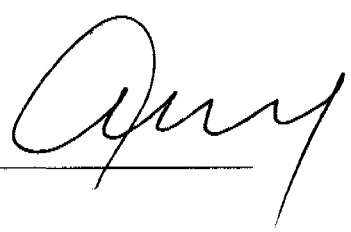
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
VELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808637	02/01/2008	42,278,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		112 PTC CAP-I EXAMEN DE PATENTIBILIDA	420,000.00
		TOTAL :	\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 15929-8430012

371 371



DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-88318

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **578** DE

FECHA **31 DE JULIO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **26 DE OCTUBRE DE 2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 August 2002 (15.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/062795 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
A61K 31/437, A61P 25/28 // (C07D 471/04, 231:00,
221:00)

(21) International Application Number: PCT/JP02/00829

(22) International Filing Date: 1 February 2002 (01.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2001-26379 2 February 2001 (02.02.2001) JP
2001-81238 21 March 2001 (21.03.2001) JP
2001-304707 28 September 2001 (28.09.2001) JP

(71) Applicant (for all designated States except US): MIT-
SUBISHI PHARMA CORPORATION [JP/JP]; 6-9,
Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
541-0046 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KOHARA,
Toshiyuki [JP/JP]; c/o MITSUBISHI PHARMA COR-
PORATION Tokyo Head Office, 2-6, Nihonbashi-honcho
2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8405 (JP). FUKUNAGA,
Kenji [JP/JP]; c/o MITSUBISHI PHARMA CORPO-
RATION Tokyo Head Office, 2-6, Nihonbashi-honcho
2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8405 (JP). FUJIMURA,
Masatake [JP/JP]; c/o MITSUBISHI PHARMA COR-
PORATION Tokyo Head Office, 2-6, Nihonbashi-honcho
2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8405 (JP). HANANO,

Tokushi [JP/JP]; c/o MITSUBISHI PHARMA CORPO-
RATION Tokyo Head Office, 2-6, Nihonbashi-honcho
2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8405 (JP). OKABE,
Hirotaka [JP/JP]; c/o MITSUBISHI PHARMA COR-
PORATION Tokyo Head Office, 2-6, Nihonbashi-honcho
2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8405 (JP).

(74) Agent: TAKASHIMA, Hajime; Fujimura Yamato Seimei
Bldg., 2-14, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-0044 (JP).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

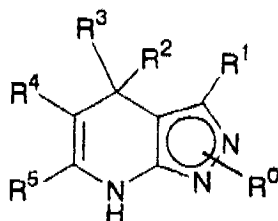
Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/062795 A2

(54) Title: DIHYDROPYRAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF



(I)

(57) Abstract: The present invention provides dihydropyra-
zolopyridine compounds represented by the formula (I): wherein
each symbol is as defined in the specification, optically active
forms thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof and
hydrates thereof. The compounds of the present invention show
a selective and strong inhibitory activity on glycogen synthase
kinase-3 beta (GSK-3 β), and are useful as medicaments for
prevention and/or treatment of diabetes, diabetic complications
and neurodegenerative diseases or as immunopotentiators.

373
313**DESCRIPTION****DIHYDROPYRAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL USE
THEREOF****Technical field**

5 The present invention relates to new compounds for medicaments, which have a glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β)-inhibitory activity, and use thereof.

Background art

It has been reported that glycogen synthase kinase-3
10 beta (GSK-3 β), a protein kinase, is involved in the causes of various diseases as noted in the following.

Type-II diabetes is a disease in which the insulin reactivity of pancreatic β cells becomes low and glucose in blood increases. As a result, complications such as diabetic
15 nephropathy, retinosis, heart disease and the like are induced. GSK-3 β acts for inhibiting glycogen accumulation in peripheral tissues, lowering insulin response and increasing glucose in blood by phosphorylating glycogen synthase. Lithium having a
20 a GSK-3 β -inhibitory activity (Proc. Nat. Acad. Sci, 93, 8455 (1996)). Therefore, medicaments having a GSK-3 β -inhibitory activity are considered to be a pharmaceutical agent effective for the improvement of Type II diabetes and complications thereof.

25 The developmental mechanism of Alzheimer's dementia has not yet been elucidated. However, it is considered that amyloid aggregation and neurofibril changes are closely related to the cause of the development. GSK-3 β is involved in both the amyloid aggregation and the neurofibril changes as
30 follows. (1) It binds with variant presenilin and increase production of insoluble amyloid (Proc. Nat. Acad. Sci., 95, 9637 (1998)). (2) It causes phosphorylation of the Tau protein, which causes neurofibril changes, and weakens the backbones of

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 July 2001 (26.07.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/53268 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **C07D 231/56**, 403/04, 401/04, 401/14, A61K 31/416, 31/4184, 31/4439, A61P 35/00
- (74) Agents: **WOODWARD, David, W.**; Shanks & Herbert, TransPotomac Plaza, Suite 306, 1033 North Fairfax Street, Alexandria, VA 22314 et al. (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/01477
- (22) International Filing Date: 18 January 2001 (18.01.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/176,484 18 January 2000 (18.01.2000) US
- (71) Applicant: **AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037-1020 (US).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*
- (72) Inventors: **REICH, Siegfried, Heinz**; 311 Glenmont Drive, Solana Beach, CA 92075 (US). **BLECKMAN, Ted, Michael**; 355 Coast Boulevard #2, La Jolla, CA 92037 (US). **KEPHART, Susan, Elizabeth**; 4149 Lymer Drive, San Diego, CA 92116 (US). **ROMINES, William, Henry, III**; 12665 Futura Street, San Diego, CA 92130 (US). **WALLACE, Michael, B.**; 7532 Charmant Drive #311, San Diego, CA 92122 (US).



WO 01/53268 A2

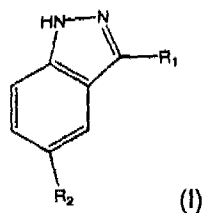
(54) Title: **INDAZOLE COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND METHODS FOR MEDIATING OR INHIBITING CELL PROLIFERATION**

(57) Abstract: Indazole compounds that modulate and/or inhibit cell proliferation, such as the activity of protein kinases are described. These compounds and pharmaceutical compositions containing them are capable of mediating, e.g., kinases-dependent diseases to modulate and/or inhibit unwanted cell proliferation. The invention is also directed to the therapeutic or prophylactic use of pharmaceutical compositions containing such compounds, and to methods of treating cancer as well as other disease states associated with unwanted angiogenesis and/or cellular proliferation, such as diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, rheumatoid arthritis, and psoriasis, by administering effective amounts of such compounds.

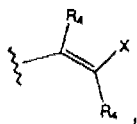
374
375
375

What is claimed is:

1. A compound represented by Formula I:

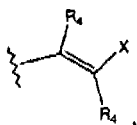


wherein R_1 is a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle group, or



wherein R_4 is H or lower alkyl, and X is a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle group; and

R_2 is a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle group, or

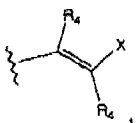


wherein R_4 is H or lower alkyl, and X is a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle group; or

a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the Formula I; or
a prodrug or pharmaceutically active metabolite of a compound of the Formula I, or a
pharmaceutically acceptable salt of a prodrug or metabolite thereof.

2. A compound, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, or pharmaceutically active metabolite according to claim 1, wherein:

R_1 is



376

376

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
Emilio Ferrero

ASUNTO	Radicación	05-88318
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	2296
	Folios	008

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2004/001974</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>27 de Febrero de 2004</u>		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 167 a 301 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 302 a 322 (como se radicó inicialmente)
- 1.3. Prioridad: ES 2003 00640 de Febrero 27 de 2003.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "DERIVADOS DE PIRAZOLOPIRIDINA", folio 1, campo 54.
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones 1-27: Compuestos derivados de la fórmula (I).
Reivindicación 28: Procedimiento para su preparación.
Reivindicación 29: Una composición farmacéutica que los contiene.
Reivindicaciones 30-33: Usos de los compuestos.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos inhibidores de proteína-quinasa activadas por mitogeno (MAPK por sus siglas en inglés).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados de pirazolopiridina de fórmula (I), procedimiento para preparación, composiciones que los contienen y usos de los compuestos.

- La invención se catalogó en la categoría A61K31/437, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

- En la reivindicaciones 30 a 33 se presenta el uso de los compuestos en manufactura. De acuerdo con la decisión 486 el uso no se considera invención y por lo tanto no se le puede otorgar patente.
- Por lo tanto las reivindicaciones 30 a 33 no pueden obtener patente.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria Febrero 27 de 2003.

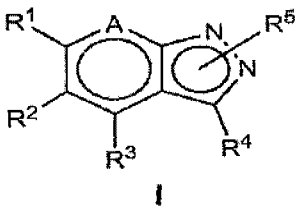
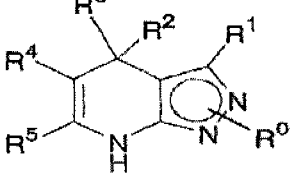
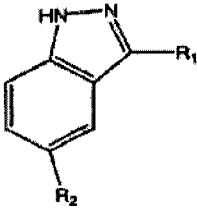
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO02062795	DIHYDROPYRAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF	2002-08-15
D2	WO0153268	INDAZOLE COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND METHODS FOR MEDIATING OR INHIBITING CELL PROLIFERATION	2001-07-26

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- En la primera reivindicación se presentan compuestos derivados de pirazolopiridina de fórmula (I) como se observa en la tabla a continuación.
- El estado de la técnica representado por D1, presenta dihidropirazolopiridinas de estructura similar según la tabla a continuación, las cuales presentan actividad proteína-quinasa (GSK-3 β).
- La única diferencia con D1 es que esta solicitud menciona diferentes sustituyentes en la posición 3 de la pirazolopiridina; sin embargo estas no parecen conceder un efecto técnico inesperado porque estos compuestos siguen siendo inhibidores de proteína-quinasa.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS ESENCIALES		
SOLICITUD – Primera reivindicación	D1(WO02062795) – Primera reivindicación	D2(WO0153268) – Primera reivindicación
Un compuesto de formula general	Una dihidropirazolopiridina de formula :	Un compuesto representado por la fórmula (I):
		
Donde A representa N, ó NO	Donde	Donde
R1 representa fenil o Heterociclo sustituido o no.	R5 es H, CN, formilo, alquilo, aril, alquil arilo, hetrociclilo y otras opciones.	
R2 representa Heterociclo sustituido o no.	R4 es alcoxicarboli, otras opciones o carbamoil o tioalquil.	R2 es alquilo, arilo, heteroarilo sustituidos o no, y otras opciones.
R3 representa H o halógeno o un anillo carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 12 miembros, opcionalmente sustituidos (puede contener de 1 a 4 átomos de O, N ó S.	R3 es alquilo, cicloalquilo, fenilo R2 y R3 en conjunto forman un anillo que opcionalmente contiene heteroátomos.	
R4 representa H, halógeno, etc.	R1 y R2 son iguales o diferentes: H, alquilo, acilo, cicloalquilo y otras opciones.	R1 es alquilo, arilo, heteroarilo sustituidos o no, y otras opciones.
R5 puede ubicarse en uno de los N del pirazol y representa H , alquilo, alquenilo o alquinilo de 2-6	R0 es H, alquilo, acilo,	

- El problema técnico planteado en esta solicitud, es decir la necesidad de compuestos inhibidores de proteína-quinasas activadas por mitogeno, se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos. Por esta razón se considera que las sustituciones en la posición 2 reivindicadas son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.
- Adicionalmente, puesto que tanto D1 como D2 divulgaban previamente compuestos similares, una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría los compuestos de esta solicitud, que son inhibidores de proteína-quinasa; para una persona versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual no puede reconocerse Nivel Inventivo.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO02062795	1 y dependientes (2 a 29)	Nivel inventivo
D2	WO0153268	1 y dependientes (2 a 29)	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



DORIS ELENA POLO CORDÓBA

Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
12 7 FEB. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.051	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202074
-----------------------------------	---

de