

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

313
ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

As. 2902/PCT.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

Ref.: Expediente No. **06-007.013**
Solicitud de Patente a nombre de
Novartis AG.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



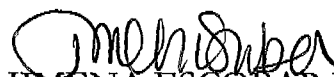
No. 06-007013- -00004-0000

2008-01-22 15:59:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tr. 01 PATENTELIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Novartis AG.**, con domicilio en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo No. 08 - 1,897 de 8 de enero de 2008, por la suma de \$420.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-07013

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

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : C07D 231/38, A61K 31/415, C07D 401/10, 403/12, 401/12, A61K 31/44	A1	(11) International Publication Number: WO 99/57101 (43) International Publication Date: 11 November 1999 (11.11.99)
(21) International Application Number: PCT/EP99/02879 (22) International Filing Date: 28 April 1999 (28.04.99) (30) Priority Data: 60/084,250 5 May 1998 (05.05.98) US 60/122,410 2 March 1999 (02.03.99) US (71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH). (72) Inventors: LABADIE, Sharada, Shenvi; 1618 Kamsack Drive, Sunnyvale, CA 94087 (US). ROTSTEIN, David, Mark; 939 Lorne Way, Sunnyvale, CA 94087 (US). SJOGREN, Eric, Brian; 442 Dell Avenue, Mountain View, CA 94043 (US). TALAMAS, Francisco, Xavier; 1369 Geneva Street, San Carlos, CA 94070 (US). (74) Agent: LÖSCHNER, Thomas; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).	(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, 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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES AS P-38 MAP KINASE INHIBITORS		
(1)		
(57) Abstract The present invention relates to certain pyrazole derivatives of Formula (I) that are p-38 MAP kinase inhibitors, pharmaceutical compositions containing them, methods for their use, and methods for preparing these compounds.		

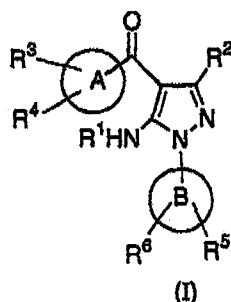
- 2 -

these molecules ((see., Lee, J. C., et al. *Nature*. **372** (6508): 739-46, (1994)).
 Compounds that bind to p38 MAP are effective in inhibiting bone
 resorption, inflammation, and other immune and inflammation-based
 pathologies. The characterization of the p38 MAP kinase and its central
 5 role in the biosynthesis of TNF and IL-1 have made this kinase an
 attractive target for the treatment of diseases mediated by these cytokines.

It would therefore be desirable to provide p38 MAP kinase inhibitors
 and thereby provide a means of combating diseases mediated by pro-
 10 inflammatory cytokines such as TNF and IL-1. This invention fulfills this
 and related needs.

In a first aspect, this invention provides compounds selected from
 the group of compounds represented by Formula (I):

15



wherein:

R¹ is hydrogen, acyl or -P(O)(OH)₂;

R² is hydrogen, halo, alkyl or alkylthio;

20 A is an aryl, heteroaryl or a heterocyclyl ring optionally fused
 to a phenyl ring provided that the heterocyclyl ring is
 attached to the carbonyl group via a carbon ring atom;

B is an aryl or heteroaryl ring; γ 8 26: A: Q

R³ is selected from the group consisting of:

- 25
- (a) amino, alkylamino or dialkylamino;
 - (b) acylamino;
 - (c) optionally substituted heterocyclyl;
 - (d) optionally substituted aryl or heteroaryl;

- (e) heteroalkyl;
- (f) heteroalkenyl;
- (g) heteroalkynyl;
- (h) heteroalkoxy;
- 5 (i) heteroalkylamino;
- (j) optionally substituted heterocyclalkyl;
- (k) optionally substituted heterocyclalkenyl;
- (l) optionally substituted heterocyclalkynyl;
- 10 (m) optionally substituted heterocyclalkoxy or heterocycloxy;
- (n) optionally substituted heterocyclalkylamino;
- (o) optionally substituted heterocyclalkylcarbonyl;
- (p) heteroalkylcarbonyl;
- 15 (q) $\text{-NHSO}_2\text{R}^6$ where R^6 is alkyl, heteroalkyl or optionally substituted heterocyclalkyl;
- (r) $\text{-NHSO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ where R^7 and R^8 are, independently of each other, hydrogen, alkyl or heteroalkyl;
- 20 (s) -Y-(alkylene)-R^9 where:
Y is a single bond, -O- , -NH- or $\text{-S(O)}_n\text{-}$ (where n is an integer from 0 to 2); and
 R^9 is cyano, optionally substituted heteroaryl, -COOH , -COR^{10} , -COOR^{11} , $\text{-CONR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{-SO}_2\text{R}^{14}$, $\text{-SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{-NHSO}_2\text{R}^{17}$ or $\text{-NHSO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, where
25 R^{10} is alkyl or optionally substituted heterocycle, R^{11} is alkyl, and R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} and R^{19} are, independently of each other, hydrogen, alkyl or heteroalkyl;
- 30 (t) $\text{-C(=NR}^{20}\text{)(NR}^{21}\text{R}^{22}\text{)}$ where R^{20} , R^{21} and R^{22} independently represent hydrogen, alkyl or hydroxy, or R^{20} and R^{21} together are $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ where n is 2 or 3 and R^{22} is hydrogen or alkyl;

- (u) $\text{-NHC(X)NR}^{23}\text{R}^{24}$ where X is -O- or -S-, and R^{23} and R^{24} are, independently of each other, hydrogen, alkyl or heteroalkyl;
- (v) $\text{-CONR}^{25}\text{R}^{26}$ where R^{25} and R^{26} independently represent hydrogen, alkyl, heteroalkyl or optionally substituted heterocyclalkyl, or R^{25} and R^{26} together with the nitrogen to which they are attached form an optionally substituted heterocycl ring;
- (w) $\text{-S(O)}_n\text{R}^{27}$ where n is an integer from 0 to 2, and R^{27} is alkyl, heteroalkyl, optionally substituted heterocyclalkyl or $\text{-NR}^{28}\text{R}^{29}$ where R^{28} and R^{29} are, independently of each other, hydrogen, alkyl or heteroalkyl;
- (x) cycloalkylalkyl, cycloalkylalkynyl and cycloalkylalkynyl, all optionally substituted with alkyl, halo, hydroxy or amino;
- (y) arylaminoalkylene or heteroarylaminomethylene;
- (z) Z-alkylene- $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ or Z-alkylene- OR^{32} where Z is -NH-, -N(alkyl)- or -O-, and R^{30} , R^{31} and R^{32} are independently of each other, hydrogen, alkyl or heteroalkyl;
- (aa) $\text{-OC(O)-alkylene-CO}_2\text{H}$ or -OC(O)-NR'R'' (where R' and R'' are independently hydrogen or alkyl); and
- (bb) heteroarylalkenylene or heteroarylalkynylene;
- R^4 is selected from the group consisting of:
- (a) ☒ hydrogen;
- (b) halo;
- (c) alkyl;
- (d) alkoxy; and
- (e) hydroxy;

R^5 is selected from the group consisting of:

- (a) ☒ hydrogen;

- 5 -

- 5 (b) halo;
(c) alkyl;
(d) haloalkyl;
(e) thioalkyl;
(f) hydroxy;
(g) amino;
(h) alkylamino;
(i) dialkylamino;
(j) heteroalkyl;
10 (k) optionally substituted heterocycle;
(l) optionally substituted heterocyclalkyl;
(m) optionally substituted heterocyclalkoxy;
(n) alkylsulfonyl;
(o) aminosulfonyl, mono-alkylaminosulfonyl or di-
15 alkylaminosulfonyl;
(p) heteroalkoxy; and
(q) carboxy;

R⁶ is selected from a group consisting of:

- 20 (a) ✓ hydrogen;
(b) halo;
(c) ✓ alkyl; and
(d) alkoxy;

25 prodrugs, individual isomers, mixtures of isomers and
pharmaceutically acceptable salts thereof. In a second aspect, this
invention provides processes for preparing compounds of Formula
(I). In a third aspect this invention provides intermediates for
preparing compounds of Formula (I).

30 In a fourth aspect, this invention provides medicaments or
pharmaceutical compositions containing a therapeutically effective amount
of a compound of Formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt and a
pharmaceutically acceptable excipient.

5-amino-4-[3-(1,2-dihydroxyethyl)benzoyl]-1-(4-fluorophenyl)-
pyrazole,

5-amino-1-(4-fluorophenyl)-4-[3-(sulfamoylbenzoyl)]pyrazole,

5-amino-1-(4-fluorophenyl)-4-[3-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-
benzoyl]pyrazole,

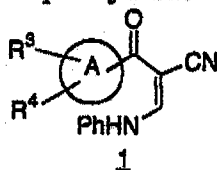
5-amino-1-(4-fluorophenyl)-4-[3-(2-(1-hydroxycyclopentyl)ethyl)-
benzoyl]pyrazole,

5-amino-4-[3-(2-methylsulfonyl)ethyl]benzoyl]-1-(4-fluorophenyl)-
pyrazole, and

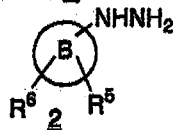
5-amino-1-(2,4-difluorophenyl)-4-[3-(2-hydroxyethylsulfonyl)-
benzoyl]pyrazole.

35. A process for preparing a compound of Formula (I) selected from
compounds of Claim 1, which process comprises:

(i) reacting a 2-keto-3-phenylaminoacrylonitrile of Formula 1:

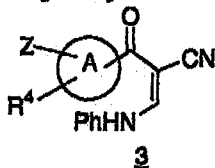


with a hydrazine of Formula 2:



where R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined in Claim 1 to provide a
compound of Formula (I) where R¹ is hydrogen; or

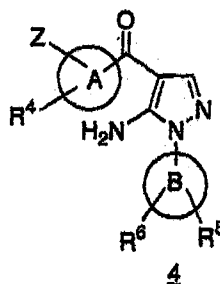
(ii) reacting a 2-keto-3-phenylaminoacrylonitrile of formula 3:



where Z is either hydroxy, nitro or halo group and R⁴ are as defined
in Claim 1 with a hydrazine of formula 2 to provide a compound of formula

4:

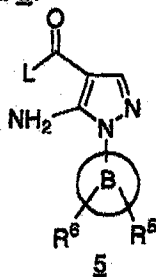
- 123 -



followed by conversion of the Z group to the desired R³ group to provide a compound of Formula (I) where R¹ is hydrogen;

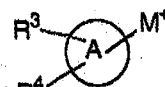
- (iii) optionally modifying any of the R¹, R³, R⁴, R⁵ or R⁶ groups;
- 5 (iv) optionally converting the compound of Formula (I) prepared in Steps (i), (ii) or (iii) above, to the corresponding acid addition salt by treatment with an acid;
- (v) optionally converting the compound of Formula (I) prepared in Steps (i), (ii) or (iii) above, to the corresponding free base by
- 10 treatment with a base; and
- (vii) optionally separating a mixture of stereoisomers of a compound of Formula (I) prepared in Steps (i) - (v) above, to give a single stereoisomer.

- 15 36. A process for preparing a compound of Formula (I) selected from compounds of Claim 1, which process comprises reacting a compound of Formula 5:



- 20 where R⁵ and R⁶ are as in claim 1 and L is a leaving group under organometallic displacement reaction conditions

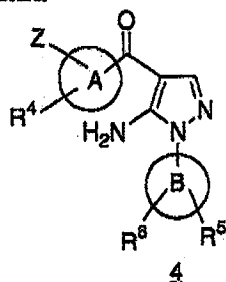
- 124 -



with an organometallic reagent of formula $\text{R}^3\text{R}^4\text{A-M}^+$ where R^3 and R^4 are as in claim 1 and M is a metallic moiety to provide a compound of Formula (I) where R^1 is hydrogen;

- (ii) optionally modifying any of the R^1 , R^3 , R^4 , R^5 or R^6 groups;
 - (iii) optionally converting the compound of Formula (I) prepared in Steps (i) or (ii) above, to the corresponding acid addition salt by treatment with an acid;
 - (iv) optionally converting the compound of Formula (I) prepared in Steps (i) or (ii) above, to the corresponding free base by treatment with a base; and
- optionally separating a mixture of stereoisomers of a compound of Formula (I) prepared in Steps (i) or (iv) above, to give a single stereoisomer.

37. A compound of formula



wherein Z is either hydroxy, nitro or halo group and A , B , R^4 , R^5 and R^6 are as defined in claim 1.

38. A compound according to any one of claims 1-34 for use as a medicament.

39. A medicament containing a compound according to any one of claims 1-34 and a pharmaceutically acceptable excipient.

40. A medicament of claim 39 for the control or prevention of inflammatory diseases.

D2364

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/032987 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/4245, C07D 271/10

(74) Agent: GLADWIN, Amanda, Rachel; GlaxoSmithKline, CN925.1, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) International Application Number: PCT/EP02/11575

(22) International Filing Date: 16 October 2002 (16.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0124938.2 17 October 2001 (17.10.2001) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(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, KP, 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, VC, 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

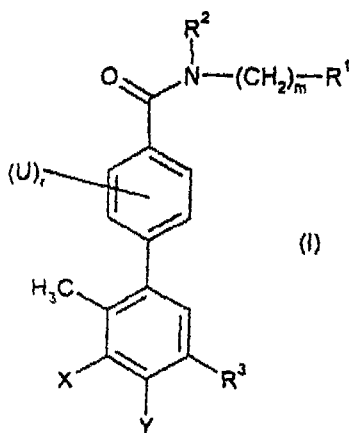
(75) Inventors/Applicants (for US only): ANGELL, Richard, Martyn [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). BAMBOROUGH, Paul [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). COCKERILL, George, Stuart [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). SMITH, Kathryn, Jane [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). WALKER, Ann, Louise [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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.

(54) Title: 2'-METHYL-5'-(1,3,4-OXADIAZOL-2-YL)-1,1'-BIPHENYL-4-CARBOXAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE AS P38 KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: Compounds of formula (I) wherein when m is 0 to 4 R¹ is selected from C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, -SO₂NR⁴R⁵, -CONR⁴R⁵ and -COOR⁴; and when m is 2 to 4 R¹ is additionally selected from C₁₋₆alkoxy, hydroxy, NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂R⁵, -NR⁴SOR⁵, -NR⁴COR⁵, and -NR⁴CONR⁴R⁵; R² is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl and -(CH₂)_n-C₃₋₇cycloalkyl; R³ is the group R⁶ is selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl; U is selected from methyl and halogen; X and Y are each selected independently from hydrogen, methyl and halogen; m is selected from 0, 1, 2, 3 and 4 wherein each carbon atom of the resulting carbon chain may be optionally substituted with one or two groups selected independently from C₁₋₆alkyl; n is selected from 0, 1, 2 and 3; r is selected from 0, 1 and 2; or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, and their use as pharmaceuticals, particularly as p38 kinase inhibitors.

WO 03/032987 A1

ligamentous sprain and regional musculoskeletal strain, pain, for example that associated with inflammation and/or trauma, osteopetrosis, restenosis, thrombosis, angiogenesis, and cancer including breast cancer, colon cancer, lung cancer or prostatic cancer.

5 A further aspect of the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of a condition or disease state selected from rheumatoid arthritis, asthma, psoriasis, chronic pulmonary inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure, systemic cachexia, glomerulonephritis, 10 Crohn's disease, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, and cancer including breast cancer, colon cancer, lung cancer and prostatic cancer.

15 A further aspect of the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of a condition or disease state selected from rheumatoid arthritis, asthma, psoriasis, chronic pulmonary inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure, systemic cachexia, glomerulonephritis, Crohn's disease and cancer including breast cancer, colon cancer, lung cancer and 20 prostatic cancer.

20 A further aspect of the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of a condition or disease state selected from rheumatoid arthritis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and 25 epilepsy.

25 A further aspect of the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of any type of pain including chronic pain, rapid onset of analgesis, neuromuscular pain, headache, cancer pain, acute and chronic inflammatory pain associated with osteoarthritis and rheumatoid arthritis, post operative inflammatory 30 pain, neuropathic pain, diabetic neuropathy, trigeminal neuralgia, post-hepatic neuralgia, inflammatory neuropathies and migraine pain.

35 The compounds of formula (I) and their salts, solvates and physiologically functional salts and solvates may be employed alone or in combination with other therapeutic agents for the treatment of the above-mentioned conditions. In particular, in rheumatoid arthritis therapy, combination with other chemotherapeutic or antibody 40 agents is envisaged. Combination therapies according to the present invention thus comprise the administration of at least one compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and at least one other pharmaceutically active agent. The compound(s) of formula (I) or pharmaceutically acceptable salt(s) or solvate(s) thereof and the other pharmaceutically active agent(s)

may be administered together or separately and, when administered separately, this may occur separately or sequentially in any order. The amounts of the compound(s) of formula (I) or pharmaceutically acceptable salt(s) or solvate(s) thereof and the other pharmaceutically active agent(s) and the relative timings of administration will be selected in order to achieve the desired combined therapeutic effect. Examples of other pharmaceutically active agents which may be employed in combination with compounds of formula (I) and their salts and solvates for rheumatoid arthritis therapy include: immunosuppressants such as amtolmetin guacil, mizoribine and rimexolone; anti-TNF α agents such as etanercept, infliximab, diacerein; tyrosine kinase inhibitors such as leflunomide; kallikrein antagonists such as subreum; interleukin 11 agonists such as oprelvekin; interferon beta 1 agonists; hyaluronic acid agonists such as NRD-101 (Aventis); interleukin 1 receptor antagonists such as anakinra; CD8 antagonists such as amiprilose hydrochloride; beta amyloid precursor protein antagonists such as reumacon; matrix metalloprotease inhibitors such as clemastat and other disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) such as methotrexate, sulphasalazine, cyclosporin A, hydroxychloroquine, auranofin, aurothioglucose, gold sodium thiomalate and penicillamine.

Examples

The following examples are illustrative embodiments of the invention, not limiting the scope of the invention in any way. Reagents are commercially available or are prepared according to procedures in the literature.

LCMS was conducted on a column (3.3cm x 4.6mm ID, 3 μ m ABZ+PLUS), at a Flow Rate of 3ml/min, Injection Volume of 5 μ l, at room temperature and UV Detection Range at 215 to 330nm.

General method A:

A suspension of the hydrazide (4.36mmol) in triethylorthoacetate (20ml) was warmed at 100°C for 2h and then at 130°C for 1.5h. The excess triethylorthoacetate was removed under vacuum and the residue partitioned between ethyl acetate (50ml) and water (50ml). The organic material was washed with water (50ml), brine (50ml) and dried with magnesium sulphate. The solution was reduced to dryness under vacuum and the residue triturated with cyclohexane to give the oxadiazole.

General method B:

The t-butoxycarbonylhydrazide (7.57mmol) was added portionwise to a solution of trifluoroacetic acid at 0°C. Once addition was complete, the solution was stirred at 0°C for 15min and then at room temperature for 30min. The solution was reduced to dryness under vacuum and the residue partitioned between ethyl acetate (100ml) and sodium carbonate solution (2N, 100ml). The aqueous fraction was extracted with ethyl

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación	06-7013
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430 6835
	Oficio	
	Folios	007

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/ US2004/020384
Fecha de Presentación Interna. 24-06-2004

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

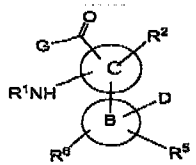
<u>Descripción:</u>	Folios <u>5-248</u> como se radicó inicialmente
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>249-319</u> como se radicó inicialmente
<u>Prioridad:</u>	Folio <u>1</u> US, 60/483428, 26-06-2003 US, 60/499054, 29-08-2003 US, 60/560481, 07-04-2004

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: INHIBIDORES DE QUINASA P38 BASADOS EN HETEROCICLOS DE 5 MIEMBROS (folio 1)

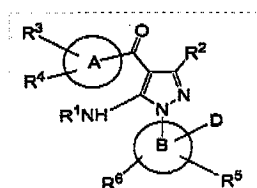
El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otros compuestos derivados de un heteroarilo de 5 miembros con 2 N, como inhibidores de quinasa p38, útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por tal enzima, tal como enfermedades inflamatorias, osteoporosis, Alzheimer e insuficiencia cardíaca congestiva (folios 6 y 16-17; pág. 1, 11-12).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en: Reivindicaciones 1-105 y 125-126: un compuesto de la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

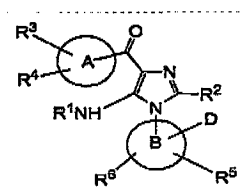


11/30 25 14-21 20 10/01/02 12/04

Más concretamente, a un compuesto de formula III (reiv.19) y de formula VII (reiv. 24).



III



VII

Reivindicaciones 106-107: una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1-105 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Reivindicación 120: la composición de reivindicaciones 106-107 que además comprende uno o más agentes activos (de una lista de 33).

Reivindicación 108: un artículo de manufactura que comprende un material de empaque, un compuesto de las reivindicaciones 1-1-5 y una etiqueta.

Reivindicaciones 109-119, 121-122 y 128-129: relacionadas con un método de tratamiento.

Reivindicaciones 123-124: un proceso para preparar un compuesto de formula II.

Reivindicación 127: el uso de un compuesto

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D231/38, A61K31/415, A61P29/00

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En reivindicaciones 1-105 y 125-126 se solicita un compuesto de fórmula según reivindicación 1, con radicales R^1 , R^2 , R^5 , R^6 y variables B, C, D, G; no obstante, cada radical representa una amplia y compleja lista de sustituyentes no claros ni concisos, definidos por grupos químicos y no por sustituyentes específicos, y las variables G, C, D y B no permiten reconocer una estructura química definida característica del compuesto; lo que en conjunto hace una búsqueda compleja e imposible de realizar tal como se declaró en el informe de búsqueda internacional.

Razón por la que se enfoca el análisis a un compuesto de fórmula III (reiv. 19) y de formula VII (reiv. 24), teniendo en cuenta que los compuestos ejemplificados en la descripción sólo presentan como variable C un anillo de pirazol o imidazol respectivamente, sustituido en las posiciones indicadas en dichas formulas.

Los compuesto de fórmula III y de formula VII, presenta los radicales R^1 - R^6 y variables A, B y D. Sin embargo, en estas formulas persiste la falta de claridad, concisión, alcance definido y sustento por las siguientes razones:

- Se establecen sustituyentes con términos generales y ambiguos como "alquilo, alqueno, acilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclo, heteroalqueno, heteroalquino, cicloalquilo, alquilamino, dialquilamino, entre otros", combinación de estos con otros grupos y

adicionalmente se señala que tales sustituyentes son “opcionalmente sustituidos” sin definir por cuáles sustituyentes; lo que en conjunto no permite reconocer la materia que se solicita. Es necesario que los sustituyentes de cada radical y variable sea definido de forma específica, así como los sustituyentes opcionales de cada uno, acorde con los compuestos ejemplificados que evidentemente presenten la actividad biológica señalada.

- Los términos “derivado farmacéuticamente aceptable” y “profármacos” no son claros ni concisos porque no define de manera específica a que compuesto(s) se refieren y dan un límite indefinido y desconocido a la materia a proteger, por lo que es necesario que se eliminen.
- La multidependencia de las reivindicaciones dependientes creada por la frase “de cualquiera de las reivindicaciones x, y, z,... (número de reivindicaciones)” no permite dar claridad a la materia reclamada.
- En las reivindicaciones 125-126, no es adecuada la caracterización de un compuesto por su proceso de preparación, ni por ser utilizado en un método de tratamiento, respectivamente; ya que un compuesto sólo debe caracterizarse por su estructura o fórmula química.
- No existe sustento para la amplia materia solicitada, puesto que de los innumerables sustituyentes que representan el radical y las diversas variables de las fórmulas III y VII, en los compuestos sintetizados y de los que se aportan datos de actividad sólo se ejemplifican los siguientes:

A: fenilo

B: fenilo

D: $-C(O)NR^{80}R^{81}$, con R^{80} : H y R^{81} : metoxi ó ciclopropilo

R^1 : H

R^2 : H, metoxi, Benciloxi-etoxi, N-terbutiloxycarbonilo-piperidin-4-iloxi

R^3 : H; I; [1,3]dioxolan-2-ilo; 1,3,4-oxadiazol-2-ilo; 2,3-dihidroxi-propoxi

R^4 : H

ó R^3 y R^4 son un metilendioxilo formando con el fenilo un benzo[1,3]dioxol

R^5 : H

R^6 : Metilo

Por ende, es necesario que el solicitante concrete la materia reivindicada, seleccionando una fórmula adecuada acorde con los ejemplos presentados y que evidentemente tengan actividad como inhibidores de quinasa p38, teniendo en cuenta las observaciones realizadas.

En reivindicaciones 106-107, se solicita una composición farmacéutica, pero en la 107 se caracteriza inapropiadamente tal composición por ser formulada para la administración de una sola dosificación; puesto que una composición sólo se caracteriza por los elementos técnicos que la comprenden como son activo y excipientes.

En la reivindicación 120, se solicita la composición de la 106-107 que además comprende uno o más agentes activos (de una lista de 33). No obstante, no es clara ni concisa debido a la expresión ambigua “uno o más” que da una amplia posibilidad de combinaciones ni siquiera exploradas en la descripción, ya que en ésta no se

encuentra sustento de composiciones con combinaciones concretas de activos, así como tampoco se encuentran resultados que permitan reconocer una ventaja o efecto inesperado para alguna composición específica de las reclamadas.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad, concisión y sustento de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

Se considera que la materia solicitada (un artículo de manufactura) en la reivindicación 108 no guarda unidad de invención, puesto que presenta diversos grupos de invención tales como el empaque, el compuesto o composición que lo contenga y la etiqueta; por lo que se recomienda eliminarla del alcance de la invención.

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

De acuerdo con los artículos anteriores, la reivindicación 127, relacionada con el uso de un compuesto, no se considera objeto de protección puesto que el uso no es un producto o un procedimiento tecnológico. Por lo que se recomienda al solicitante eliminarla del alcance de la invención.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal d)

Las reivindicaciones 109-119, 121-122 y 128-129, relacionadas con un método de tratamiento, están exceptuadas de patentabilidad de acuerdo con el artículo anterior. Por lo que es recomendable eliminarlas del alcance de la solicitud.

7. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 26-06-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO9957101	Pyrazol derivatives as p-38 map kinase inhibitors.	11-11-1999
D2	WO03032987	2'-methyl-5'-1,3,4-oxadiazol-2-yl-1,1'-biphenyl-4-carboxamide derivatives and their use as p38 kinase inhibitors.	24-04-2003

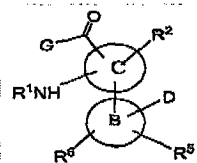
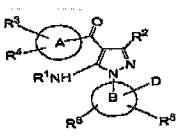
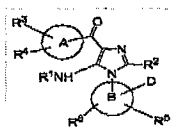
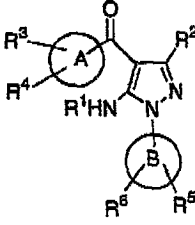
Anterioridad D1 en folios 356-363 y D2 en folios 364-366

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 nivel inventivo

➤ Se solicita en las reivindicaciones 1-105 y 125-126 un compuesto de fórmula

según reivindicación 1; más exactamente un compuesto de fórmula III (reiv. 19) y de formula VII (reiv. 24) (acorde con los compuestos ejemplificados en la descripción donde la variable C es un anillo de pirazol o imidazol respectivamente); en las reivindicaciones 106-107 una composición farmacéutica que comprende uno de dichos compuestos en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en la 120 una composición farmacéutica que adicionalmente comprende uno o mas agentes activos (de una lista de 33).

SOLICITUD	D1
Un compuesto de formula  Mas concretamente, un compuesto de formula III (reiv. 19) ó de formula VII (reiv. 24).   Con radicales R¹-R⁶ y variables A, B y D según capítulo reivindicatorio.	Un compuesto de formula I  (I) A: arilo, heteroarilo, heterociclo (folios 357; pág. 2) B: arilo o heteroarilo (folios 357; pág. 2) R¹: igual a R¹ de solicitud (folios 357; pág. 2) R²: H, halógeno, alquilo o alquiltio (folios 357; pág. 2) R³: igual a R³ de solicitud (folios 357-359; pág. 2-4) R⁴: igual a R⁴ de solicitud (folios 359; pág. 4) R⁵: igual a R⁵ de solicitud (folios 359-360; pág. 4-5) Incluyendo -COOH R⁶: igual a R⁶ de solicitud (folios 360; 5)

El documento D1 revela un compuesto derivado de pirazol de formula I como inhibidor de quinasas MAP p38, como se enseña arriba en el cuadro comparativo (folios 357-360, pág. 2-5).

La solicitud se diferencia de D1 en que tiene en el anillo B un sustituyente D (-C(O)NR80R81 acorde con los ejemplos).

El Efecto Técnico que logra la diferencia es que los compuestos presentan actividad como inhibidor de quinasas MAP p38, siendo útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es obtener otros compuestos derivados de un heteroarilo de 5 miembros con 2 N como inhibidor de quinasas MAP p38, útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

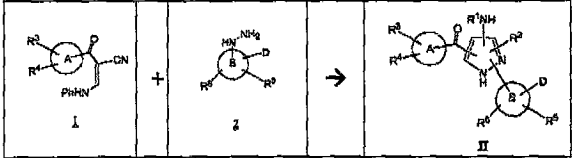
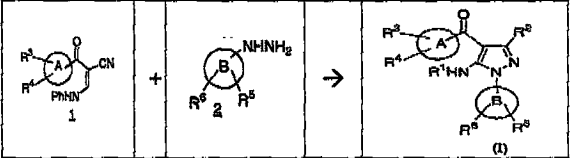
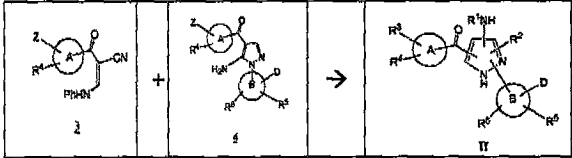
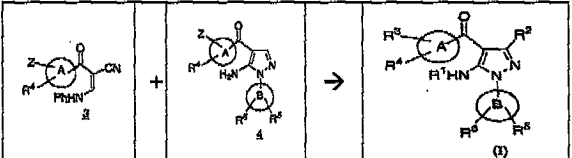
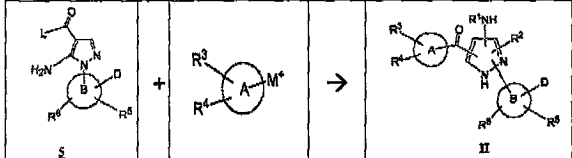
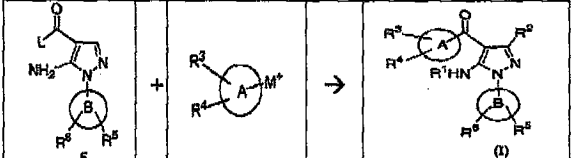
No obstante, D1 describe en el anillo B el sustituyente R⁵: -C(O)OH (bioisótero del grupo amido -C(O)NR80R81 de la solicitud), para compuestos con la misma actividad; es decir que al reemplazar el -C(O)OH de D1 por -C(O)NR80R81 la actividad biológica se mantiene, por lo que los compuestos y composiciones que los contienen no tienen nivel inventivo y se consideran una alternativa a los de D1.

➤ Se solicita en la reivindicación 120 la composición farmacéutica de la reivindicación 106-107 que adicionalmente comprende uno o más agentes activos (de una lista de 33).

Dado que el documento D2 divulga composiciones que contienen un compuesto de formula (I) inhibidor de quinasa p38 en combinación con uno o más agentes terapéuticos como inmunosupresores, agentes anti-TNFα, inhibidores de tirosina quinasa como leflunomida, agentes antirreumáticos como metotrexato, sulfasalazina, entre otros grupos y fármacos mencionados (folio 365-366; pág. 18-19), y teniendo

en cuenta que no se encuentra en la solicitud soporte de ninguna composición específica ni existen resultados que permitan reconocer una ventaja o efecto inesperado para alguna composición concreta, la composición reivindicada no tiene nivel inventivo.

➤ Se solicita en las reivindicaciones 123-124 un proceso para preparar un compuesto de formula II:

SOLICITUD	D1
Proceso para preparar un compuesto de formula II que comprende: i. Hacer reaccionar 	Proceso para preparara un compuesto de formula I que comprende: i. Hacer reaccionar 
y adicionalmente los pasos iii-vi, ó ii. Hacer reaccionar 	ó ii. Hacer reaccionar 
iii. Opcionalmente modificar R¹-R⁶ iv. Opcionalmente convertir los compuestos obtenidos en i, ii ó iii a la sal de adición de ácido por tratamiento con un ácido. v. Opcionalmente convertir los compuestos obtenidos en i, ii ó iii a la base libre correspondiente por tratamiento con una base. vi. Opcionalmente separar una mezcla de estereoisómeros de los compuestos obtenidos en i-v, para dar un solo isómero.	iii. Opcionalmente modificar cualquiera de R¹-R⁶ iv. Opcionalmente convertir los compuestos obtenidos en i, ii ó iii a la sal de adición de ácido por tratamiento con un ácido. v. Opcionalmente convertir los compuestos obtenidos en i, ii ó iii a la base libre correspondiente por tratamiento con una base. vi. Opcionalmente separar una mezcla de estereoisómeros de los compuestos obtenidos en i-v, para dar un solo isómero. (folios 361-362; pág. 122-123)
Proceso para preparar un compuesto de formula II que comprende: i. Hacer reaccionar 	Proceso para preparara un compuesto de formula I que comprende: i. Hacer reaccionar 
ii. Opcionalmente modificar cualquiera de R¹-R⁶ iii. Opcionalmente convertir los compuestos obtenidos en i ó ii a la sal de adición de ácido por tratamiento con un ácido. iv. Opcionalmente convertir los compuestos obtenidos en i ó ii a la base libre correspondiente por tratamiento con una base, y v. Opcionalmente separar una mezcla de estereoisómeros de los compuestos obtenidos en i-iv, para dar un solo isómero.	ii. Opcionalmente modificar cualquiera de R¹-R⁶ iii. Opcionalmente convertir los compuestos obtenidos en i ó ii a la sal de adición de ácido por tratamiento con un ácido. iv. Opcionalmente convertir los compuestos obtenidos en i ó ii a la base libre correspondiente por tratamiento con una base, y v. Opcionalmente separar una mezcla de estereoisómeros de los compuestos obtenidos en i-iv, para dar un solo isómero. (folios 362-363; pág. 123-124)

El documento D1 enseña procesos para la obtención de un compuesto derivados de pirazol de formula I tal como se muestra en el cuadro comparativo (folios 361-363; pág. 122-124).

Los procesos de la solicitud se diferencian de los procesos de D1 en que los intermediarios 2, 4 y 5 tiene en el anillo B un sustituyente D (-C(O)NR₈₀R₈₁ acorde con los ejemplos).

El Efecto Técnico que logra la diferencia es obtener compuestos análogos a los D1 que presentan un grupo amido (D:-C(O)NR80R81) en el anillo B.

Pero, dado que D1 describe en el anillo B el sustituyente R⁵: -C(O)OH (isótero del grupo amido de la solicitud), es obvio entonces para un experto en la materia reemplazar el -C(O)OH de D1 por -C(O)NR80R81 para lograr un compuesto análogo que mantenga la actividad biológica; por lo que los procesos solicitados en las reivindicaciones 123-124 no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9957101	1-107 y 123-126	Nivel inventivo
D2	WO03032987	120	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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

CONCEPTO TECNICO No. 1665	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--

023