

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-175742- -4	FECHA: 2013-12-27 08:55:47
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 10
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Asunto: Radicación: 12-175742- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 23687
 Folios: 10

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2011/055153				
Fecha de Presentación Internacional	04/05/2011				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Rad. N° 12-175742--00000-0000	5/Octubre/2012
Reivindicaciones:	Rad. N° 12-175742--00000-0000	5/Octubre/2012
Prioridad:	EP 10159210.3	7/Abril/2010
	US 61/321,704	7/Abril/2010

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

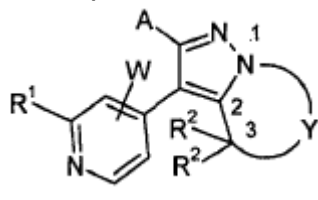
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Título de la solicitud: “PIRIDINILPIRAZOLES BICÍCLICOS”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar nuevos agentes de protección de plantas, en particular fungicidas, que, al menos en algunos campos, posean ventajas en comparación con los conocidos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de



la fórmula (I)

(I).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 01 N 43/56 // C 07 D 471/04 / 487/04 / 498/04 / 513/04.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 7, 9 y 10 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

La reivindicación 5 enseña un procedimiento para controlar hongos fitopatógenos y productores de micotoxinas, que se caracteriza porque los piridinilpirazoles bicíclicos de la fórmula (I) según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, se aplica a los hongos y/o a su hábitat; Es evidente que la llamada etapa de "se aplica a los hongos y/o a su hábitat" corresponde a la forma de usar los piridinilpirazoles bicíclicos de la fórmula (I) según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, aunque en su preámbulo se reclame como procedimiento. Se le aclara al solicitante que un procedimiento cuya única etapa corresponde a un tratamiento, dicho tratamiento es un uso.

5. De la solicitud de patente

Titulo

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque es muy amplio, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicación 1 no es clara porque las definiciones de los posibles sustituyentes desde R¹ a W son muy amplias y abarcan un gran número de compuestos que no encuentran un debido sustento en el capítulo descriptivo, lo cual impide entender el alcance de la invención. Es así como por ejemplo:

- Y puede corresponder junto con el átomo de nitrógeno adyacente "1" y los dos átomos de carbono "2" y "3" forma un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros, cuyos miembros de anillo adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en C(R²)₂, O, S, NR³, C(R²)=C(R²), C(R²)=N, N=N, C(=O), C(=S), C(=NR⁴), S(=O)ₚ(=NR⁴)ₑ y SiR⁵ᵃR⁵ᵇ, sin tener en cuenta que el capítulo descriptivo enseña en los ejemplos allí ilustrados que este radical corresponde en general a un pequeño número de grupos tales como: -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂CCl₂CHCl-, -CH(CH₃)(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂O(CH₂)₂-, -(CH₂)₃CH(OCH₃)-, -CH₂O(CH₂)₂-, -(CH₂)₂OCH₂-ó -(CH₂)₂CH(CH₃)-.
- R¹ puede representar grupos tan amplios como H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, CONR⁹ᵃR⁹ᵇ, COOH, COOR¹², -NR⁹ᵃR⁹ᵇ, -N(R⁹ᵇ)COR⁹ᵃ, -N(R⁹ᵇ)CSR⁹ᵃ, -N(R⁹ᵇ)COOR¹², -N(R⁹ᵇ)SO₂R¹², -NR¹⁰-NR¹¹ᵃR¹¹ᵇ, -S(O)ₘR¹², -OR¹², -N=CR¹³ᵃR¹³ᵇ o -NR¹⁰N=CR¹⁴ᵃR¹⁴ᵇ, cuando los ejemplos ilustrados en el capítulo descriptivo enseñan que este radical corresponde en general a grupos tales como: H, CH₃, Cl, F, NHR¹ᵃ o NHCOR¹ᵃ, donde R¹ᵃ puede ser H, CH₃, F, Bencilo, terc-butoxi, etil, ciclopropilo, metoximetilo, 1(S)-hidroxietilo, metoxi, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, fenilo, bencilo, [(dimetilamino)metilideno]amino, tiofen-e-ilo,

- propan-2-ilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, 1(R)-hidroxietilo, ciclopropilmetilo o 2-metil ciclopropilo.
- W puede representar H, halógeno, CN, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cuando los ejemplos ilustrados en el capítulo descriptivo enseñan que este radical corresponde en general a grupos tales como: H ó F.
 - A puede representar grupos tan amplios como un anillo fenilo que puede estar opcionalmente mono o polisustituido con R⁷ o representa un anillo tiofenilo que puede estar mono o polisustituido con R⁸, donde R⁷ puede ser representan halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, dialquilaminocarbonilo C₂-C₆ o trialquilsililo C₃-C₆ y R⁸ puede ser halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, cuando los ejemplos ilustrados en el capítulo descriptivo enseñan que este radical corresponde en general a grupos tales como: Fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 3-fluorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, tiofen-3-ilo, tiofen-2-ilo ó 5-clorotiofen-2-ilo.

Es necesario entonces que la definición de todos los radicales pertenecientes a los compuestos de formula I sea restringida a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados y probados.

En este sentido, es importante señalar que si bien es cierto que una invención no está limitada por los ejemplos allí ilustrados, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado corresponde a una generalización de carácter especulativo, que además involucra una extrapolación a un elevado número de compuestos, de la evidencia técnica pesticida exhibida por un grupo muy pequeño de compuestos.

En la reivindicación 6, que consiste en una composición es muy amplia pues divulga expansores y tensioactivos, cuando solo se observa debido sustento de:

- Disolvente: N,N-dimetilformamida, acetona, N,N-dimetilacetamida
- Emulsuionante: alquilarilpoliglicoléter.

Así entonces se requiere que indique los posibles compuestos de los cuales hay sustento en el capítulo descriptivo, así mismo se le recuerda que al ser una composición no muestra las características de una reivindicación de este tipo, se le recomienda que realice las modificaciones pertinentes para que se defina de manera correcta una reivindicación del tipo composición.

6. Determinación del Estado de la Técnica

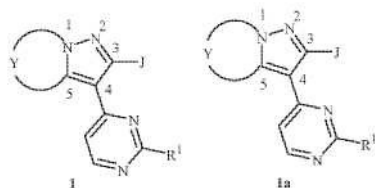
El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 7 de Abril de 2010. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	Cheung et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (2008), 18(2), 5428-5430	The identification of pyrazolo[1,5-a]pyridines as potent p38 kinase inhibitors	2008
D2	WO2009076440	FUNGICIDAL BICYCLIC PYRAZOLES	18/Junio/2009

El documento D1¹ divulga el diseño y síntesis de una serie de pirazol[1,5-a]piridina como inhibidores de p38 quinasa. (Ver Resumen).

¹Ver Documento Anexo

El documento D2² divulga compuestos de las Fórmulas 1 y 1A, N-óxidos, y sales de los mismos, en



donde los sustituyentes significan como se observa en el documento (Ver Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en *Compuestos de Fórmula (I)*... (Pág. 217 Rad. N° 12-175742--00000-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Compuestos de Fórmula (I) (I)	
Y junto con el átomo de nitrógeno adyacente "1" y los dos átomos de carbono "2" y "3" forma un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros, cuyos miembros de anillo adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en C(R²)₂, O, S, NR³, C(R²)=C(R²), C(R²)=N, N=N, C(=O), C(=S), C(=NR⁴), S(=O)_p(=NR⁴)_q y SiR^{5a}R^{5b};	
R² representan en cada caso, independientemente entre sí H, halógeno, ciano, hidroxilo, -CHO, -NHCHO, -N₃, -N=C=O, entre otros.	
A representa un anillo fenilo que puede estar opcionalmente mono o polisustituido con R⁷ o representa un anillo tiofenilo que puede estar mono o polisustituido con R⁸	Grupo Fenilo
R⁷ independientemente entre sí representan halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇, haloalquilo C₁-C₆, entre otros.	F
R₁ representa H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, entre otros	H
W representa H, halógeno, CN, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄.	H

De acuerdo con la tabla anterior donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 1 con la anterioridad D1, se concluye que el compuesto de fórmula (I) descrito en la reivindicación 1, ya era conocido en el estado de la técnica como se evidencia con la anterioridad encontrada. Por lo tanto la reivindicación 1 esta reivindicación no es nueva

Las reivindicaciones dependientes 2 no mencionan alguna característica que haga nueva al compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel inventivo (Art18 D486)

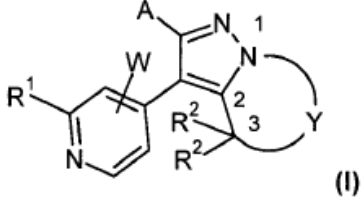
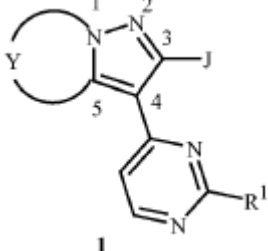
La reivindicación 1 consiste en *Compuestos de Fórmula (I)*... (Pág. 217 Rad. N° 12-

²[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090618&CC=WO&NR=2009076440A2&KC=A2)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090618&CC=WO&NR=2009076440A2&KC=A2

175742--00000-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Compuestos de Fórmula (I)  (I)	Compuesto de Fórmula (I)  I
Y junto con el átomo de nitrógeno adyacente "1" y los dos átomos de carbono "2" y "3" forma un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros, cuyos miembros de anillo adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en C(R²)₂, O, S, NR³, C(R²)=C(R²), C(R²)=N, N=N, C(=O), C(=S), C(=NR⁴), S(=O)_p(=NR⁴)_q y SiR^{5a}R^{5b};	Y junto con el átomo de nitrógeno adyacente "1" y los dos átomos de carbono "2" y "3" forma un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros, cuyos miembros de anillo adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en C(R²)₂, O, S, NR³, C(R²)=C(R²), C(R²)=N, N=N, C(=O), C(=S), C(=NR⁴), S(=O)_p(=NR⁴)_q y SiR^{5a}R^{5b};
R² representan en cada caso, independientemente entre sí H, halógeno, ciano, hidroxilo, -CHO, -HCHO, -N₃, -N=C=O, N=C=S, -SH, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCN, -C(=O)OR⁶, C(=O)NHOR^{6a}, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, entre otros.	R² representan en cada caso, independientemente entre sí H, halógeno, ciano, hidroxilo, -CHO, -HCHO, -N₃, -N=C=O, N=C=S, -SH, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCN, -C(=O)OR⁶, C(=O)NHOR^{6a}, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, entre otros.
R³ representa H, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCN, -CHO, -NHCHO, -C(=O)OR⁶, -C(=O)NHOR^{6a}, hidroxilo, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, halocicloalquilo C₃-C₅, cicloalquenilo C₃-C₅, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, entre otros.	R³ representa H, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCN, -CHO, -NHCHO, -C(=O)OR⁶, -C(=O)NHOR^{6a}, hidroxilo, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, halocicloalquilo C₃-C₅, cicloalquenilo C₃-C₅, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, entre otros.
R⁴ representa en cada caso H, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, alquilcarbonilo C₁-C₄, haloalquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fenilo o benzoílo.	R⁴ representa en cada caso H, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilcarbonilo C₂-C₆, haloalquilcarbonilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo o benzoílo.
A representa un anillo fenilo que puede estar opcionalmente mono o polisustituido con R⁷ o representa un anillo tiofenilo que puede estar mono o polisustituido con R⁸	J fenilo o anillo heteroaromatico de 5 a 6 miembros sustituido con más de dos sustituyentes R⁷.
R⁷ independientemente entre sí representan halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquilcicloalquilo C₄-C₇, haloalquilo C₁-C₆, entre otros.	R⁷ independientemente entre sí representan halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquilcicloalquilo C₄-C₇, haloalquilo C₁-C₆, entre otros.
R⁸ independientemente entre sí representan halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃;	R⁸ representa alquilo C₁-C₃.
R¹ representa H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, CONR^{9a}R^{9b}, COOH, COOR¹², -NR^{9a}R^{9b}, -N(R^{9b})COR^{9a}, -N(R^{9b})CSR^{9a},	R¹ representa -NR^{9a}R^{9b}, -NR¹⁰-NR^{11a}R^{11b}, -OR¹², -N=CR^{13a}R^{13b} o -NR¹⁰N=CR^{14a}R^{14b}.

-N(R ^{9b})COOR ¹² , -N(R ^{9b})SO ₂ R ¹² , -NR ¹⁰ -NR ^{11a} R ^{11b} , -S(O) _m R ¹² , -OR ¹² , -N=CR ^{13a} R ^{13b} o -NR ¹⁰ N=CR ^{14a} R ^{14b} .	
W representa H, halógeno, CN, haloalquilo C ₁ -C ₄ , alquilo C ₁ -C ₄ , alcoxi C ₁ -C ₄ .	H

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un compuesto de Fórmula (I) donde los sustituyentes significan como se observa en la tabla anterior.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D2 consiste en que el anillo que se encuentra enlazado con el imidazol es una pirimidina mientras que para la presente invención es piridina.

No existe evidencia que las diferencias estructurales entre el compuesto de D2 y el compuesto de la reivindicación 1 introduzcan un efecto técnico inesperado, que represente para la persona de nivel medio versada en la materia una mejor eficiencia fungicida para la protección de plantas.

Hay casos en compuestos donde se presenta bioisosterismo, que es el efecto q se presenta entre grupos o sustituyentes que tienen similitudes físicas o químicas que produce en general similar propiedades biológicas (Silverman B. Richard (2004). The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. p 29. Elsevier Academic Press), para este caso en el estado del arte se encontró que anillos aromáticos el grupo –N= mimetiza muy bien el comportamiento de un grupo –CH= y viceversa (Galvis P. Juan A. (2004). Panorama actual de la química farmacéutica. p 281 – 282. Universidad de Sevilla).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar estructuralmente el compuesto conocido en D2 para hacerlo más eficiente como fungicida para la protección de plantas”.

En consecuencia, el experto en la materia, modificaría estructuralmente el compuesto conocido en de D2, sustituyendo el un carbono de la piridina por un Nitrógeno para tener así una pirimidina enlazada al imidazol y de esta manera llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 4, 6 y 8 no mencionan características adicionales que hagan inventiva la invención tampoco puede considerarse que presenten nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Íte m	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Cheung et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (2008), 18(2), 5428-5430	1 y 2	Novedad
D2	WO2009076440	1 a 4, 6 y 8	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 (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-12-31

Elaboró: Jhonattan Sanchez Sanchez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmcl

The identification of pyrazolo[1,5-*a*]pyridines as potent p38 kinase inhibitors

Mui Cheung^{*}, Philip A. Harris, Jennifer G. Badiang, Gregory E. Peckham, Stanley D. Chamberlain[†], Michael J. Alberti, David K. Jung, Stephanie S. Harris, Neal H. Bramson, Andrea H. Epperly, Stephen A. Stimpson, Michael R. Peel[‡]

GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, Research Triangle Park, NC 27709, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 July 2008

Revised 4 September 2008

Accepted 9 September 2008

Available online 12 September 2008

Keywords:

Pyrazolopyridine
p38 Inhibitor

ABSTRACT

A series of pyrazolo[1,5-*a*]pyridine derivatives was designed and synthesized as novel potent p38 kinase inhibitors. Our approaches towards improving in vitro metabolism and in vivo pharmacokinetic properties of the series are described.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

P38, also known as cytokine-suppressive anti-inflammatory drug binding protein (CSBP), is a member of the mitogen activated protein (MAP) kinase family that is involved in stress and inflammatory response signal transduction pathways.^{1,2} A large number of small molecular inhibitors of p38 have been reported, and many are undergoing clinical trials for the treatment of inflammatory and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, Crohn's disease, psoriasis and surgery-induced tissue injury.^{3–5} Recently, the potential utility of inhibiting p38 for the treatment of ischemic heart disease was also proposed.⁶ The most clinically advanced p38 MAP kinase inhibitors include SCIO-469 (talmapimod), VX-702 and PS-50446 which are currently in phase 2 clinical trials for the treatment of rheumatoid arthritis and additional indications.

As part of a lead optimization program, 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (**1**) was identified as a promising p38 kinase inhibitor with an IC₅₀ of 0.12 μM.⁷ Compound **1** inhibited TNF release from human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) following stimulation with LPS with an IC₅₀ of 0.3–1.3 μM. In addition, **1** showed 65% inhibition of murine TNF production in mice following an LPS challenge when dosed at 30 mg/kg orally.⁸ As an initial lead this was a very attractive starting point. The main area for improvement was the pharmacoki-

netic profile of **1** which possessed high in vivo clearances in both rat and dog of 49 and 34 mL/min/kg, respectively, which would not support a target of once daily dosing. Herein we report our approach to improve the pharmacokinetic properties of this series by identification of a key potential site of oxidative metabolism on the pyrazolo[1,5-*a*]pyridine core and attachment of various substituents at that site to inhibit metabolism.

Our initial approach was to investigate the structure–activity relationship (SAR) at the pyrazolopyridine heterocycle targeting the open 4-, 5-, 6-, and 7-positions (see Fig. 1). This approach was chemically flexible and would provide useful information about potency and in vitro stability of the template. A parallel strategy was to examine the potential metabolites of **1** by incubation in the S9 liver microsomes and then follow up with metabolite identification using MS/MS and NMR spectroscopy. The aim was to identify the potential sites of metabolism of the molecule and use this information to design appropriate substitutions to inhibit this process.

The syntheses of pyrazolo[1,5-*a*]pyridines have been described elsewhere.^{8–10} As shown in Scheme 1, compounds **1–10** were pre-

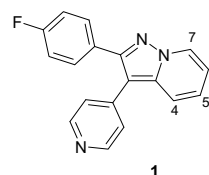


Figure 1. Structure of **1**.

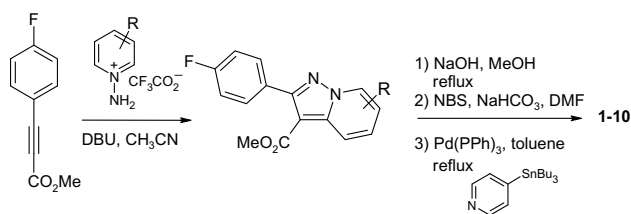
Abbreviations: CSBP, cytokine-suppressive anti-inflammatory drug binding protein; MAP kinase, mitogen-activated protein kinase; PBMC, human peripheral blood mononuclear cells; SAR, structure–activity relationships.

^{*} Corresponding author. Tel.: +1 610 270 7782; fax: +1 610 270 4490.

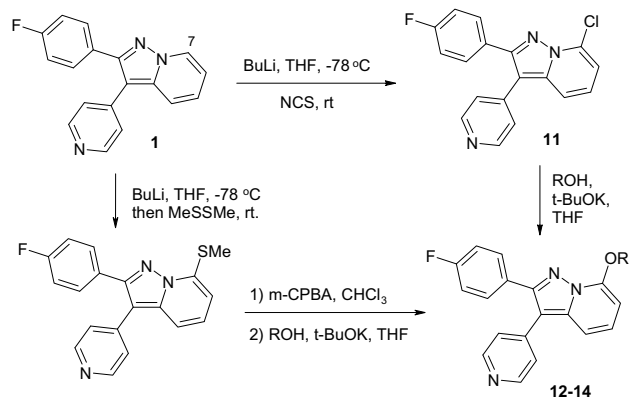
E-mail address: mui.h.cheung@gsk.com (M. Cheung).

[†] Present address: Inhibitex Inc., Alpharetta, GA, USA.

[‡] Present address: Scynexis Inc., Research Triangle Park, NC, USA.



Scheme 1. Synthesis of 1–10.



Scheme 2. Synthesis of 11–14.

pared by cyclization of methyl 3-(4-fluorophenyl)-2-propynoate with the appropriately substituted *N*-aminopyridines to form the pyrazolopyridine methyl ester. Hydrolysis of methyl ester followed by in situ decarboxylation and bromination afforded the bromide intermediate which underwent Suzuki coupling with 4-(tributylstannyl)pyridine to provide pyrazolopyridines **1–10**. Compounds **11–14** were synthesized by functionalization of the 7-position of **1** as described in Scheme 2. Deprotonation of **1** with *n*-butyl lithium and subsequent trapping of the resulting anion with electrophiles such as *N*-chlorosuccinimide or *p*-toluenesulfonyl chloride provided compound **11**. Compounds **12–14** were prepared by trap-

ping the anion of **1** with dimethyl disulfide to form the 7-S-Me derivative, which was then oxidized with meta-chloroperoxybenzoic acid to yield the 7-methyl sulfoxide. Subsequent displacement of the 7-methyl sulfoxide with alkoxide nucleophiles afforded the 7-alkoxy substituted compounds (**12–14**). Alternatively, compounds **12–14** could be prepared by direct displacement of 7-chloro compound (**11**) with alkoxides.

As shown in Table 1, substitutions at the pyrazolopyridine ring with electron-donating groups (compounds **4–7**, **12–13**) and electron-withdrawing groups (compounds **2–3**, **8–11**) are well-tolerated.

When evaluating the metabolic stability of pyrazolopyridines in the S9 microsomal fraction, pyrazolopyridines with electron rich groups attached (**5–7**) tended to have a higher metabolic turnover than those with electron-withdrawing groups (**2** and **3**). As shown in Table 2, after 30 min of incubation in the liver S9 fractions, the 6-methylated compound (**6**) was highly metabolized in rat and dog when compared to the 6-fluoro compound (**3**).

The pyrazolo[1,5-*a*]pyridine core is known as a site of metabolism.^{11,12} To identify the potential metabolites, **1** was incubated in liver S9 microsomes and then metabolite identification was achieved using MS/MS and NMR spectroscopy. Following analysis of samples of compound **1** in mouse, rat, dog and human liver microsomes, dihydroxylated compounds with molecular weights of 324, which is +34 of the parent compound **1**, were identified as the major metabolites. NMR spectroscopy identified the metabolite structures as compounds **15** and **16** where dihydroxylation occurred at the 6- and 7-positions, and the 4- and 7-positions, respectively, in a 60:40 ratio. The likely pathway is initial epoxidation at the 6-/7-position, followed by epoxide-opening nucleophilic addition of water at either the 4- or 6-positions (Scheme 3). This in vitro metabolism pathway would support the earlier observation that electron deficient substituents on the pyrazolopyridine ring reduced S9 metabolism, as reduction of electron density at the pyridine ring will lower the propensity for the initial epoxidation.

Based on the earlier SAR and the metabolite information, we expected that metabolism of the pyrazolopyridine core could be reduced by either increasing steric hindrance or incorporation electron-withdrawing groups at the 6- or 7-positions. As shown in Table 3, incorporation of the electron-withdrawing group at the 6-position such as 6- CF_3 (**8**) and bulky groups at the 7-position such as 7- OCH_2CF_3 (**14**) and 7-*O*-cyclopentane (**12**) significantly reduced metabolite liability when compared to the parent compound (**1**) with no observed turnover in both rat and dog S9 microsomes.

Table 1
P38 kinase activity of pyrazolopyridines

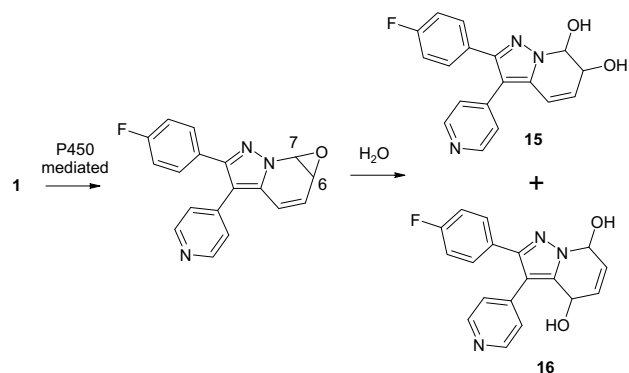
Compound	R	p38 enzyme IC_{50}^a (μM)
1	H	0.12
2	4-F	0.24
3	6-F	0.16
4	4-Me	0.28
5	5-Me	0.16
6	6-Me	0.15
7	7-Me	0.15
8	6- CF_3	0.20
9	6-CN	0.14
10	6-Cl	0.15
11	7-Cl	0.15
12	7- <i>O</i> -Cyclopentane	0.17
13	7- <i>O</i> -Et	0.05
14	7- OCH_2CF_3	0.07

^a Values are means of greater than two experiments.

Table 2
In vitro metabolic stability (% metabolized) of p38 inhibitors in liver S9 fractions in rat and dog

Compound	R	Rat S9 ^a	Dog S9 ^a
1	H	27	81
2	4-F	21	39
3	6-F	1	23
5	5-Me	60	ND
6	6-Me	99	81
7	7-Me	43	93

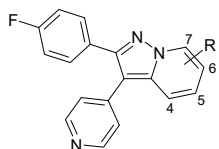
^a Values are means of ≥ 2 incubations. Substrate concentration is 15 μM with 5 mg protein/mL. Readout is % turnover of parent compound after 30 min incubation in liver S9 fractions. ND, no data.



Scheme 3. Potential metabolites for compound **1**.

Table 3

In vitro metabolic stability (% metabolized) of p38 inhibitors in liver S9 fractions in rat and dog



Compound	R	Rat S9 ^a	Dog S9 ^a
1	H	27	81
7	7-Me	43	93
8	6-CF ₃	0	0
11	7-Cl	37	84
12	7-O-Cyclopentane	8	18
14	7-OCH ₂ CF ₃	0	0

^a Values are means of ≥ 2 incubations. Substrate concentration is 15 μ M with 5 mg protein/mL. Readout is % turnover of parent compound after 30 min incubation in liver S9 fractions. ND, no data.

Table 4

In vivo pharmacokinetic properties of p38 inhibitors in male Lewis rats

Compound	Dose (mg/kg)	CL (mL/min/kg)	V_{dss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (μ g h/mL)	%F
1	5 (iv) ^a	49	3.2	1.2	1.7	50
5	1 (iv) ^a	83	2.0	1.2	0.2	ND
8	1 (iv) ^b	34	5.4	2.5	0.5	84
14	1 (iv) ^b	40	5.4	2.1	0.5	72

^a $n = 3$; iv formulation: solution in 10% HP- β -cyclodextrin in 0.05 M acetic acid; oral formulation: suspension in HPMC with Tween 80.

^b $n = 2$. ND, no data.

Unexpectedly, compound with the electron-withdrawing group at the 7-position (**11**) did not improve metabolite stability when compared to parent compound (**1**) and compound with the electron-donating group at the 7-position (**7**).

The improvement in the in vitro metabolic stability also translated into increased in vivo metabolic stability. As shown in Table 4, compounds **8** and **14** with no observed turnover in rat S9 microsomes have significantly lower clearance in rats than compound **5** where 60% turnover was observed. In addition, both compounds **8** and **14** have improved half-lives and excellent bioavailability in rat.

Table 5

In vivo pharmacokinetic properties of p38 inhibitors in male Beagle dogs

Compound	Dose (mg/kg)	CL (mL/min/kg)	V_{dss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (μ g h/mL)	%F
1	1 (iv) ^a	34	3.8	1.9	0.5	18
14	1 (iv) ^b	17	8.2	6.5	1.5	32

^a $n = 3$; iv formulation: solution in 10% HP- β -cyclodextrin in 0.05 M acetic acid; oral formulation: suspension in HPMC with Tween 80.

^b $n = 2$.

The pharmacokinetic properties of compound **14** were evaluated in the dog. As shown in Table 5, compound **14** showed a reduced clearance, longer half-life, and improved AUC and oral bioavailability in the dog compared to the patent compound (**1**).

A series of pyrazolo[1,5-*a*]pyridine derivatives were identified as potent p38 kinase inhibitors. Initial SAR indicated that the pyrazolopyridine heterocycle could be the site of metabolism which was confirmed by metabolite identification of compound **1**. The improvement in the in vitro and in vivo pharmacokinetic properties of the series was achieved by reducing electron density at the 6-position and increasing steric hindrance at the 7-position of the pyrazolopyridine ring.

Acknowledgments

We thank Kirk Stevens for reviewing the manuscript. We thank Peiyuan Lin for providing the cellular data of **1** in PBMC. We also acknowledge Jamie Conway and Heather Pink for providing the in vivo data of **1** in TNF release model in mice.

References and notes

- Lee, J. C.; Laydon, J. T.; McDonnell, P. C.; Gallagher, T. F.; Kumar, S.; Green, D.; McNulty, D.; Blumenthal, M. J.; Heys, J. R.; Landvatter, S. W.; Strickler, J. E.; McLaughlin, M. M.; Siemens, I. R.; Fisher, S. M.; Livi, G. P. I.; White, J. R.; Adams, J. L.; Young, P. R. *Nature* **1994**, 372, 739.
- Lee, J. C.; Young, P. R. *J. Leukocyte Biol.* **1996**, 59, 152.
- Peifer, C.; Wagner, G.; Laufer, S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, 6, 113.
- Goldstein, D. M.; Gabriel, T. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5, 1017.
- Wagner, G.; Laufer, S. *Med. Res. Rev.* **2006**, 26, 1.
- Clark, J. E.; Sarafraz, N.; Marber, M. S. *Pharmacol. Ther.* **2007**, 116, 192.
- (a) The p38 α IC₅₀s reported in this article were determined as follows: the peptide substrate used in the p38 assay was biotin-ITSPITTTTFFRRR-amide. The p38 and MEK6 proteins were purified to homogeneity from *E. coli* expression systems. The fusion proteins were tagged at the N-terminus with glutathione-S-transferase (GST). The maximum activation was achieved by incubating 20 μ L of a reaction mixture of 30 nM MEK6 protein and 120 nM p38 protein in the presence of 1.5 μ M peptide and 10 mM Mg(CH₃CO₂)₂ in 100 mM Hepes, pH 7.5, added to 15 μ L of a mixture of 1.5 μ M ATP with 0.08 μ M [g-³³P]ATP, with or without 15 μ L of inhibitor in 6% DMSO. The controls were reactions in the presence (negative controls) or absence (positive controls) of 50 mM EDTA. Reactions were allowed to proceed for 60 min at rt and quenched with addition of 50 μ L of 250 mM EDTA and mixed with 150 μ L of Streptavidin SPA beads (Amersham) to 0.5 mg/reaction. The Dynatech Microfluor white U-bottom plates were sealed and the beads were allowed to settle overnight. The plates were counted in a Packard TopCount for 60 s. IC₅₀ values were obtained by fitting raw data to %I = 100 * (1 - (I - C2)/(C1 - C2)), where I was CPM of background, C1 was positive control, and C2 was negative control. (b) Kinase selectivity profile of **1** (all data reported as IC₅₀ with $n \geq 2$): p38 = 0.12 μ M, GSK3b = 2.2 μ M, C-Raf/Mek/Erk = 5.8 μ M, EGFR = 6.3 μ M; AKT3, CDK2/CyclinA, C-FMS, ERBB2, ERBB4, PDHK4, TIE2, and VEGFR2 >10 μ M.
- Alberti, M. J.; Baldwin, I. R.; Cheung, M.; Cockerill, S.; Flack, S.; Harris, P. A.; Jung, D. K.; Peckham, G.; Peel, M. R.; Stanford, J. B.; Stevens, K.; Veal, J. M. *WO 0216359*, 2002.
- Alberti, M. J.; Chamberlain, S. D.; Cheung, M.; Gudmundsson, K.; Harris, P. A.; Johns, B. A.; Jung, D. K.; Peel, M. R.; Stanford, J. B. *WO 0278700*, 2002.
- Stevens, K. L.; Jung, D. K.; Alberti, M. J.; Badiang, J. G.; Peckham, G. E.; Veal, J. M.; Cheung, M.; Harris, P. A.; Chamberlain, S. D.; Peel, M. R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4753.
- Nagatsu, Y.; Higuchi, T.; Hirobe, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1410.
- Awano, K.; Iwase, K.; Nagatsu, Y.; Suzue, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 639.