

148
~~202~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-074315- -00004-0000

Fecha: 2008-01-09 15:42:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 538 PETICION Folios: 2

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 06-074.315

Solicitud de patente de invención titulada:

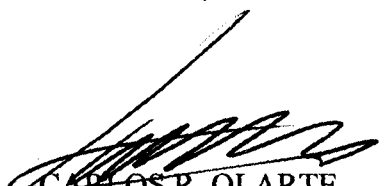
“DERIVADOS 1H-TIENO [2,3-c] PIRAZOL UTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA.”.

Solicitante: PFIZER ITALIA S.R.L.

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 583

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina. Adjunto recibo por el monto de \$210.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44372 del año 2007.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$210.000 pesos

LMB/P2006/000152 080104

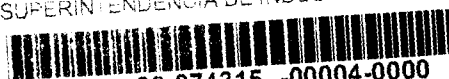
203

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 2,702
 FECHA : ENERO 9 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-074315- -00004-0000

Fecha: 2008-01-09 15:42:56 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
 Act. 538 PETICION Folios: 2

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106793	09/01/2008	15,878,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	210,000.00
		TOTAL :	\$ 210,000.00

SON: DOSCIENTOS DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-74315

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

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **583** DE

FECHA **18 DE DICIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **14 DE MARZO DE 2008**

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
22 January 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/007504 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 495/04**,
491/04, 471/04, 333/38, 307/68, 333/42, A61P 35/00

(IT). D'ANELLO, Matteo [IT/IT]; Via G. Matteotti 18,
I-20026 NOVATE MILANESE (IT).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/007529

(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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 11 July 2003 (11.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/396,174 17 July 2002 (17.07.2002) US

(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PHAR-
MACIA ITALIA S.P.A. [IT/IT]; Via Robert Koch 1.2,
I-20152 MILAN (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): TONANI, Roberto
[IT/IT]; Via Baranzate 67, I-20026 NOVATE MILANESE
(IT). BINDI, Simona [IT/IT]; Via Dei Vanni 3, I-50142
FIRENZE (IT). FANCELLI, Daniele [IT/IT]; Via Mon-
tecuccoli 8, I-20147 MILAN (IT). PITTALA', Valeria
[IT/IT]; Via Passo Gravina 203, I-95125 CATANIA

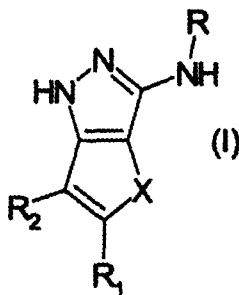
Published:

— with international search 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 2004/007504 A1

(54) Title: HETEROBICYCLIC PYRAZOLE DERIVATIVES AS KINASE INHIBITORS



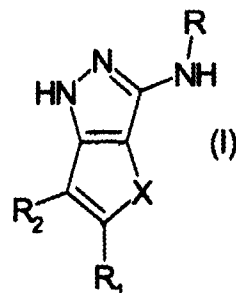
(57) Abstract: Bicyclo-pyrazoles of formula (I) as defined in the specification, and pharmaceuti-
cally acceptable salts thereof, process for their preparation and pharmaceutical compositions com-
prising them are disclosed; the compounds of the invention may be useful, in therapy, in the treat-
ment of diseases associated with a dysregulated protein kinase activity, like cancer.

702
~~206~~

- 62 -

CLAIMS

1. A bicyclo-pyrazole compound of formula (I):



wherein

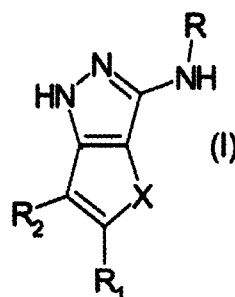
- 5 X is a group selected from NR', O, S, SO or SO₂;
each of R and R₁, being the same or different, is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from -R', -COR', -COOR', -CONHR', -CONRR'', -SO₂R', -SO₂NHR' or -SO₂NR'R'', wherein each of R' and R'', being the same or different, is independently selected from hydrogen or an optionally further
10 substituted straight or branched C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, aryl, heterocyclyl or aryl-C₁-C₆ alkyl group;
R₂ is an optionally substituted group selected from -R', -CH₂OR' and OR', wherein R' is as above defined;
and the pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 15 2. A compound of formula (I), according to claim 1, wherein X is S; R is COR', -CONHR'; R₁ is -COR', -CONHR', -CONRR'', -SO₂NHR' or -SO₂NR'R'', wherein each of R' and R'', being the same or different, is as defined in claim 1; and R₂ is a hydrogen atom.
- 20 3. A compound of formula (I), according to claim 2, wherein R is COR', R₁ is -CONHR' or -CONRR''.
4. A compound of formula (I), according to claim 1, wherein X is O; R is COR', -CONHR'; R₁ is -COR', -CONHR', -CONRR'', -SO₂NHR' or -SO₂NR'R'', wherein each of R' and R'', being the same or different, is as defined in claim 1; and R₂ is a hydrogen atom.
- 25 5. A compound of formula (I), according to claim 4, wherein R is COR', -R₁ is -CONHR' or

-CONR'R".

6. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 1, for use as a medicament.

7. The use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 1, in the manufacture of a medicament for treating a patient suffering from a disease caused by and/or associated with an altered (disregulated) protein kinase activity.

8. A method for treating a mammal, including humans, suffering from a disease caused by and/or associated with an altered (disregulated) protein kinase activity, by administering to said mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a bicyclo-pyrazole compound of formula (I):



wherein

X is a group selected from NR', O, S, SO or SO₂;

15 each of R and R₁, being the same or different, is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from -R', -COR', -COOR', -CONHR', -CONR'R", -SO₂R', -SO₂NHR' or -SO₂NR'R"; wherein each of R' and R", being the same or different, is independently selected from hydrogen or an optionally further substituted straight or branched C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, aryl, heterocyclyl or aryl-C₁-C₆ alkyl group;

20 R₂ is an optionally substituted group selected from -R', -CH₂OR' and OR', wherein R' is as above defined;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

9. The method of claim 8, wherein the disease caused by and/or associated with an altered protein kinase activity is selected from the group consisting of cancer, cell

- 64 -

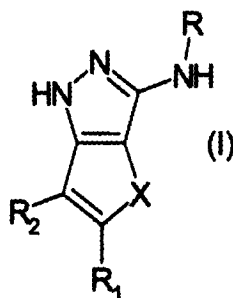
proliferative disorders, Alzheimer's disease, viral infections, auto-immuno diseases and neurodegenerative disorders.

10. The method of claim 9 wherein the cancer is selected from the group consisting of carcinoma, squamous cell carcinoma, hematopoietic tumors of myeloid or lymphoid
5 lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of the central and peripheral nervous system, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoxanthomas, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.
11. The method of claim 9 wherein the cell proliferative disorder is selected from the group consisting of benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis polyposis,
10 neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.
12. The method of claim 9 which provides tumor angiogenesis and metastasis inhibition as well as treatment of organ transplant rejection and host versus graft
15 disease.
13. The method according to claim 9 which provides treatment or prevention of radiotherapy-induced or chemotherapy-induced alopecia.
14. The method according to claim 9 further comprising subjecting the mammal in need thereof to a radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with at
20 least one cytostatic or cytotoxic agent.
15. The method according to claim 9 wherein the mammal in need thereof is a human.
16. A method for the inhibition of protein kinase activity which comprises contacting the said protein kinase with an effective amount of a compound of formula
25 (I) as defined in claim 1.
17. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, as defined in claim 1, and at least one pharmaceutically acceptable excipient, carrier and/or diluent.
18. A pharmaceutical composition according to claim 17 further comprising one or
30 more chemotherapeutic agents.

205
~~209~~

- 65 -

19. A product or kit comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 1, and one or more chemotherapeutic agent, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in anticancer therapy.
- 5 21. A combinatorial chemical library comprising a plurality of compounds of formula (I)



wherein

X is a group selected from NR', O, S, SO or SO₂;

- 10 each of R and R₁, being the same or different, is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from -R', -COR', -COOR', -CONHR', -CONR'R'', -SO₂R', -SO₂NHR' or -SO₂NR'R''; wherein each of R' and R'', being the same or different, is independently selected from hydrogen or an optionally further substituted straight or branched C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, aryl,
- 15 heterocyclyl or aryl-C₁-C₆ alkyl group;
- R₂ is an optionally substituted group selected from -R', -CH₂OR' and OR', wherein R' is as above defined;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

22. Any specific compound of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof, as defined in claim 1, being reported in the Biological Testing Examples from 1 to 4.
- 20

23. A process for preparing a bicyclo-pyrazole compound of formula (I):

- 5 -

With the terms cycloalkyl or cycloalkenyl we intend a carbocyclic C₃-C₆ group such as, for instance, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and corresponding unsaturated groups such as cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl and the like.

- 5 From all of the above it is clear to the skilled person that the term aryl group also encompasses aromatic carbocyclic and aromatic heterocyclic rings, these latter also known as heteroaryl groups, further fused or linked through single bonds to non aromatic heterocyclic rings, typically 5 to 7 membered heterocycles.

With the term 5 to 7 membered heterocycle, hence encompassing aromatic heterocycles
10 previously referred to as aryl groups, we also intend a saturated or partially unsaturated 5 to 7 membered carbocycle, wherein one or more carbon atoms, for instance 1 to 3 carbon atoms, are replaced by heteroatoms such as nitrogen, oxygen and sulphur.

Non limiting examples of 5 to 7 membered heterocycles, optionally benzocondensed or further substituted, are 1,3-dioxolane, pyran, pyrrolidine, pyrroline, imidazolidine,
15 pyrazolidine, pyrazoline, piperidine, piperazine, morpholine, tetrahydrofuran, azabicyclononane and the like.

Clearly, any group being identifiable through a composite name has to be intended as construed from the moieties from which it derives according to the nomenclature system being conventionally adopted in organic chemistry. As an example, the term
20 halo-heterocyclyl-alkyl stands for an alkyl group being substituted by a heterocyclic group being substituted, in its turn, by a halogen atom, and wherein alkyl, heterocyclyl and halogen are as above defined.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) are the acid addition salts with inorganic or organic acids, e.g. nitric, hydrochloric, hydrobromic, sulphuric,
25 perchloric, phosphoric, acetic, trifluoroacetic, propionic, glycolic, lactic, oxalic, malonic, malic, maleic, tartaric, citric, benzoic, cinnamic, mandelic, methanesulphonic, isethionic and salicylic acid, as well as the salts with inorganic or organic bases, e.g. alkali or alkaline-earth metals, especially sodium, potassium, calcium or magnesium hydroxides, carbonates or bicarbonates, acyclic or cyclic amines, preferably
30 methylamine, ethylamine, diethylamine, triethylamine or piperidine.

202
21A

- 6 -

A preferred class of compounds of the invention is represented by the derivatives of formula (I) wherein X is S; R is -COR', -CONHR'; R₁ is -COR', -CONHR', -CONR'R'', -SO₂NHR' or -SO₂NR'R'', wherein each of R' and R'', being the same or different, is as above defined; and R₂ is a hydrogen atom.

- 5 Even more preferred, within the above class, are the derivatives of formula (I) wherein R is -COR', R₁ is -CONHR' or -CONR'R'', wherein each of R' and R'', being the same or different, is as above defined.

Another class of preferred compounds of the invention is represented by the derivatives of formula (I) wherein X is O; R is -COR', -CONHR'; R₁ is -COR', -CONHR', -
10 CONR'R'',

-SO₂NHR' or -SO₂NR'R'', wherein each of R' and R'', being the same or different, is as above defined; and R₂ is a hydrogen atom.

- Even more preferred, within the above class, are the derivatives of formula (I) wherein R is -COR', R₁ is -CONHR' or -CONR'R'', wherein each of R' and R'', being the same
15 or different, is as above defined.

For a reference to any specific compound of formula (I) of the invention, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt see, as an example, the following experimental section and claims.

- According to an additional object of the invention, herewith provided are the
20 compounds of formula (I), and the pharmaceutically acceptable salts thereof, for use as a medicament.

- The invention also provides the use of a compound of formula (I), and the pharmaceutically acceptable salts thereof, in the manufacture of a medicament for treating a patient suffering from a disease caused by and/or associated with an altered,
25 otherwise referred to as dysregulated, protein kinase activity.

- The present invention also provides a method for treating a mammal, including humans, suffering from a disease caused by and/or associated with an altered, otherwise referred to as dysregulated, protein kinase activity, which method comprises administering to said mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a
30 bicyclo-pyrazole compound of formula (I)

208
212

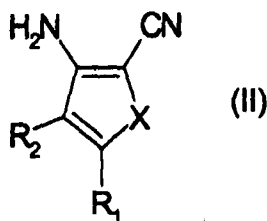
In addition, the method for treating a mammal object of the present invention also provides tumor angiogenesis and metastasis inhibition.

The compounds of the invention are useful as Aurora kinase inhibitors and also as inhibitors of other protein kinases such as, for instance, cyclin dependent kinases (cdk),
5 protein kinase C in different isoforms, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, VEGF-R, PI3K, weel kinase, Src, Abl, Akt, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, and thus be effective in the treatment of diseases associated with other protein kinases.

10 According to a further object of the invention, herewith provided is a process for preparing the compounds of the invention and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Therefore, the compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof may be obtained by a process comprising:

15 a) reacting a compound of formula (II)



wherein R₁, R₂ and X are as above defined, with sodium nitrite and by subsequently reacting the thus obtained diazonium salt with a suitable reducing agent, so as to obtain a compound of formula (I) wherein R is a hydrogen atom and R₁, R₂ and X are as above
20 defined and, if desired,

b) converting the thus obtained compound of formula (I) into another compound of formula (I) wherein R is other than a hydrogen atom; and/or, if desired

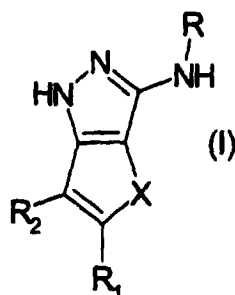
c) converting a compound of formula (I) into another compound of formula (I) or into a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 The above process can be carried out according to well known methods in the art.

From the above, it is clear to the person skilled in the art that if a compound of formula (I), prepared according to the above process, is obtained as an admixture of isomers,

209
213

- 26 -



wherein

X is a group selected from NR', O, S, SO or SO₂;

each of R and R₁, being the same or different, is independently selected from hydrogen
5 or an optionally substituted group selected from -R', -COR', -COOR', -CONHR', -
CONR'R'', -SO₂R', -SO₂NHR' or -SO₂NR'R''; wherein each of R' and R'', being the
same or different, is independently selected from hydrogen or an optionally further
substituted straight or branched C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, aryl,
heterocyclyl or aryl-C₁-C₆ alkyl group;

10 R₂ is an optionally substituted group selected from -R', -CH₂OR' and OR', wherein R'
is as above defined;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

PHARMACOLOGY

The compounds of formula (I) are active as protein kinase inhibitors and are therefore
15 useful, for instance, to restrict the unregulated proliferation of tumor cells.

In therapy, they may be used in the treatment of various tumors, such as those formerly
reported, as well as in the treatment of other cell proliferative disorders such as
psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis and post-
surgical stenosis and restenosis and in the treatment of Alzheimer's disease.

20 The inhibiting activity of putative cdk/cyclin inhibitors and the potency of selected
compounds is determined through a method of assay based on the use of the SPA
technology (Amersham Pharmacia Biotech).

The assay consists of the transfer of radioactivity labelled phosphate moiety by the
kinase to a biotinylated substrate. The resulting ³³P-labelled biotinylated product is
25 allowed to bind to streptavidin-coated SPA beads (biotin capacity 130 pmol/mg), and
light emitted was measured in a scintillation counter.

210
~~214~~

- 34 -

The compounds of the invention are suitable for administration to a mammal, e.g. to humans, by the usual routes. The dosage level depends as usual upon the age, weight, conditions of the patient and the administration route.

For example, a suitable dosage adopted for oral administration of the compounds of the invention, for instance, N-benzyl-3-{{[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide, may range from about 5 to about 500 mg pro dose, from 1 to 5 times daily.

The compounds of the invention can be administered in a variety of dosage forms, e.g. orally, in the form of tablets, capsules, sugar or film coated tablets, liquid solutions or suspensions; rectally in the form of suppositories; parenterally, e.g. intramuscularly, by intravenous and/or intrathecal and/or intraspinal injection or infusion; or by transdermal administration.

In addition, the compounds of the invention can be administered either as single agents or, alternatively, in a combination therapy method comprising additional anticancer treatments such as radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with cytostatic or cytotoxic agents, antibiotic-type agents, alkylating agents, antimetabolite agents, hormonal agents, immunological agents, interferon-type agents, cyclooxygenase inhibitors (e.g. COX-2 inhibitors, in particular celecoxib, rofecoxib, parecoxib and valdecoxib), metallomatrixprotease inhibitors, telomerase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, anti-growth factor receptor agents, anti-HER agents, anti-EGFR agents, anti-angiogenesis agents, farnesyl transferase inhibitors, ras-raf signal transduction pathway inhibitors, cell cycle inhibitors, other cdks inhibitors, tubulin binding agents, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, and the like.

If formulated as a fixed dose, such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described above and the other pharmaceutically active agent within the approved dosage range.

Compounds of formula (I) may be used sequentially with known anticancer agents when a combination formulation is inappropriate.

The invention, therefore, also provides a method for treating a mammal, including humans, suffering from a disease caused by and/or associated with an altered (disregulated) protein kinase activity, comprising administering to said mammal in need

211
~~215~~

- 45 -

carboxylic acid; Method A, Rt 4.14; $[M+H]^+$ 386;

(59) 3-[[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid;

(60) 3-[[3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid;

(61) 3-({4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]-benzoyl}amino)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid; $[M+H]^+$ 401.

Example 11

Preparation of 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-isopropyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide (62)

To an ice-cooled suspension of 3-(4-fluoro-benzoylamino)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (50.0 mg, 0.164 mmol) and N,N'-diisopropylethylamine (1.476 mmol, 0.253 mL) in 0.3 mL of dried dichloromethane were added, dropwise, 0.078 mL of ethylchloroformate (0.492 mmol). After 20 min, 0.083 mL of isopropylamine (0.984 mmol) were added to the obtained solution and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After 3 hours, 0.2 mL of methanol and 0.1 mL of N,N'-diisopropylethylamine were added and the reaction mixture was heated at 40°, for 4 hours. The crude was concentrated under vacuum and diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed with buffer pH 4, sodium hydroxide 1 N, brine and dried over Na₂SO₄. The filtrate was evaporated to dryness to give a yellow solid, which was purified by flash chromatography, over silica gel, using dichloromethane/methanol (48:2) as eluent, to afford the title compound as a white solid (20.5 mg, 36%).

$(M + H)^+ = 347$

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.8(s); 11.3(s); 8.3(d); 8.1(m); 7.6(s); 7.3(m); 4.0(m); 4.2 (q); 1.1(m).

Analogously, the following compounds were prepared by using the appropriate 3-(acylamino)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid and the appropriate amine:

(63) 4-fluoro-N-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl}benzamide; Method A, Rt 3.10; $[M+H]^+$ 388;

(64) N-benzyl-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 1.27; $[M+H]^+$ 395;

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 22/02/2010

Abogado
Carlos R. Olarte
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	06 74315
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	3964
	Folios	012

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

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: 76 a 139
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 140 a 165
- 1.3. Datos PCT:

Solicitud Internacional:	PCT/EP05/001021
Capítulo II	
Fecha Sol. Internacional:	02/02/2005
Publicación. Internacional:	WO05/74922
Fecha Pub. Internacional:	18/08/2005
Fecha Inicio Fase Nacional:	03/09/2006
Fecha Sol. Nacional:	28/07/2006
- 1.4. Prioridad: US60/541.452 de 03/02/2004

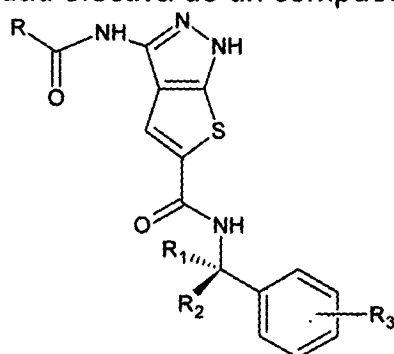
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

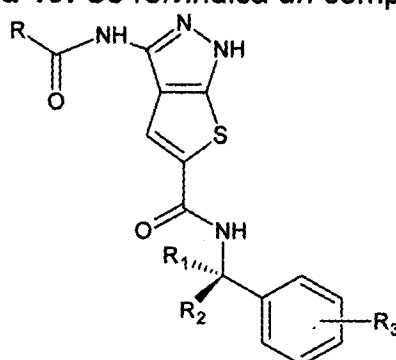
Derivados 1H-tieno[2,3-c]pirazol útiles como inhibidores de quinasa

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 9: Se reivindica un método para tratar trastornos proliferativos celulares causados por la actividad de protein-quinasa alterada y/o asociados caracterizado porque comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I):

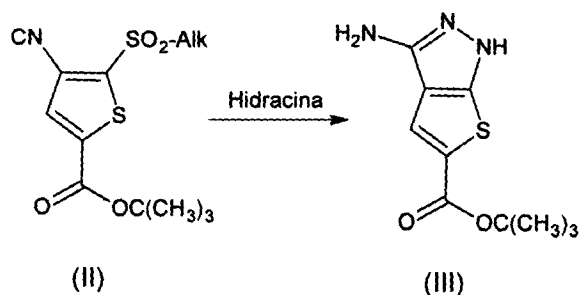


Reivindicaciones 10 a 19: Se reivindica un compuesto de fórmula (I):

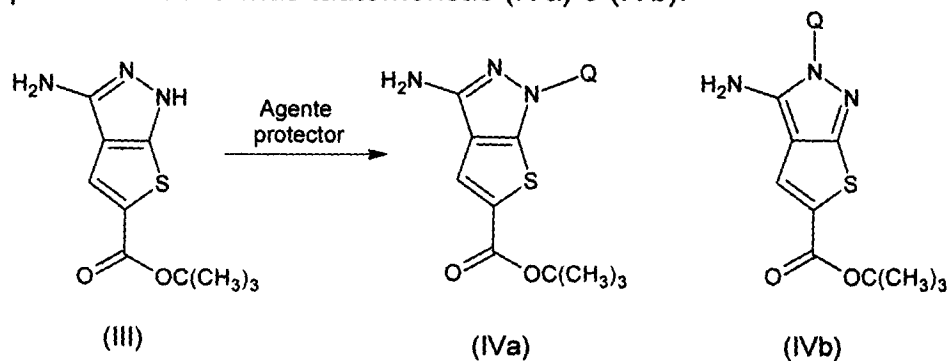


Reivindicaciones 20 a 22 y 24: Se reivindica un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales estables para uso farmacéutico caracterizado porque comprende:

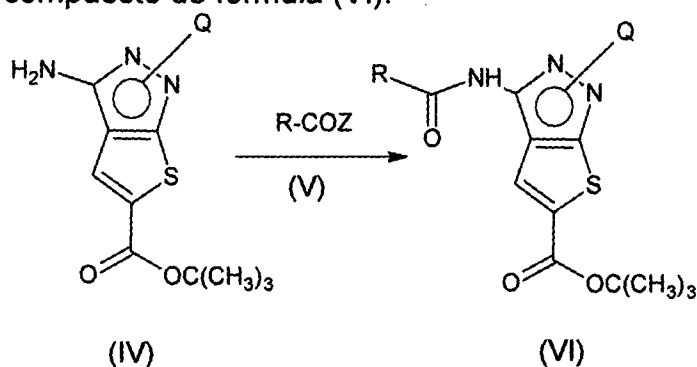
a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con hidracina y hacer reaccionar el compuesto obtenido con medio ácido para obtener un compuesto de fórmula (III).



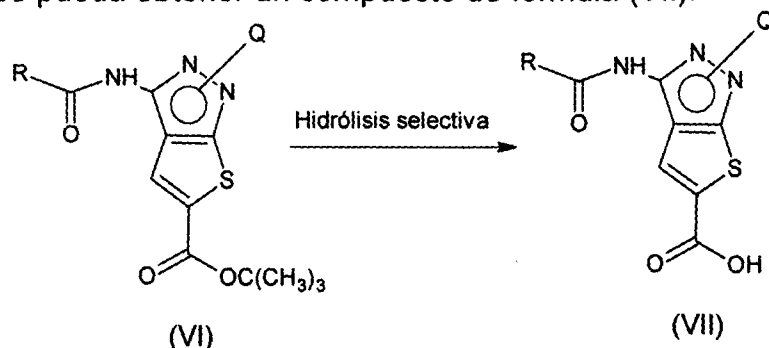
b) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con algún agente protector del átomo de nitrógeno de pirazol a fin de obtener un compuesto de fórmula (IV) en cualquiera de sus formas tautoméricas (IVa) o (IVb).



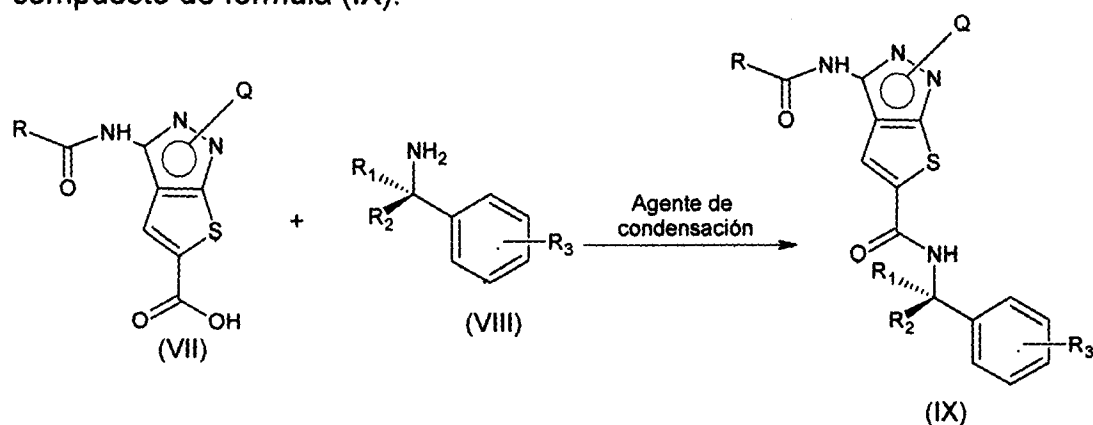
c) Acilar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) a fin de obtener un compuesto de fórmula (VI).



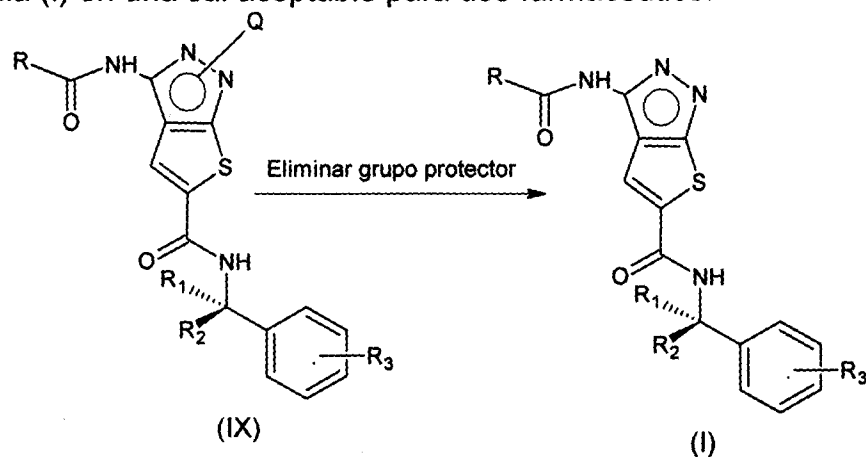
d) Hidrolizar de manera selectiva el grupo carboxiéster de ter-butilo de manera que se pueda obtener un compuesto de fórmula (VII).



e) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de un agente de condensación apropiado a fin de obtener un compuesto de fórmula (IX).



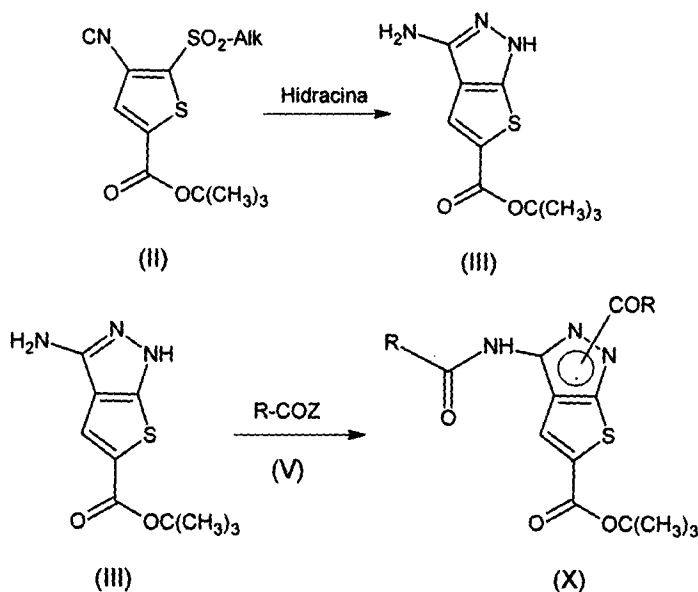
f) Eliminar la protección del compuesto de fórmula (IX) del grupo protector Q para obtener un compuesto de fórmula (I), y eventualmente, convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal aceptable para uso farmacéutico.



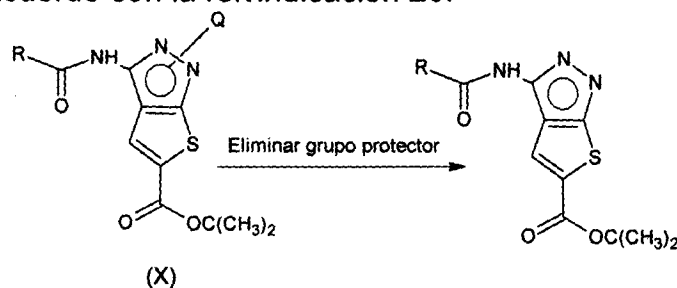
Reivindicaciones 23 y 24: Se reivindica un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales estables para uso farmacéutico caracterizado porque comprende:

a') Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) que se obtuvo en el paso a) de la cláusula 20 con un exceso de un compuesto de fórmula (V) a fin de obtener un compuesto de fórmula (X)

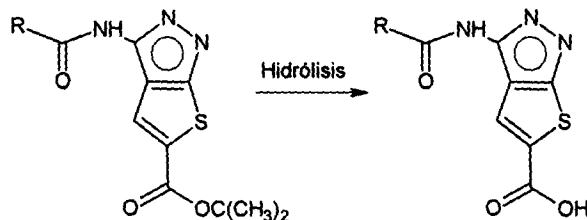
Paso a)



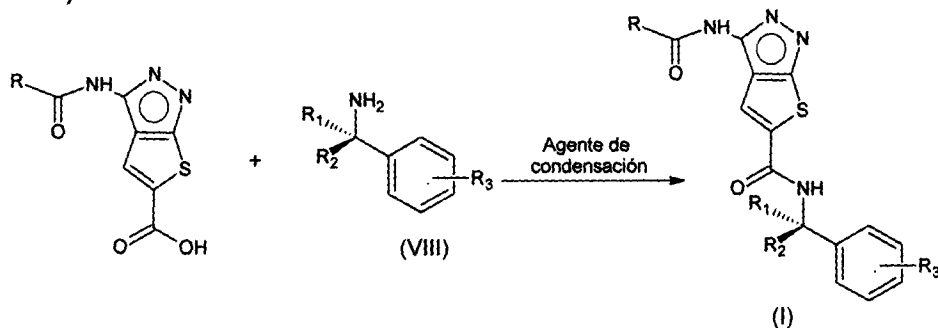
b') Eliminar la protección del compuesto de fórmula (X) en el átomo de nitrógeno de pirazol, tal y como en el paso f) del proceso de la reivindicación 20 y hacer que el compuesto que se obtuvo siga reaccionando como para los pasos restantes d) y e) de acuerdo con la reivindicación 20.



Paso d)

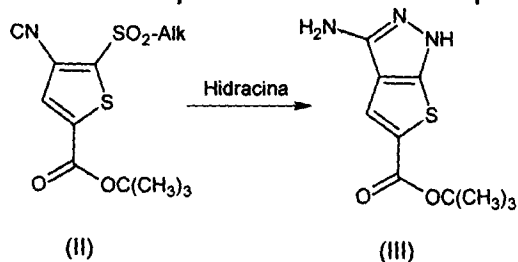


Paso e)

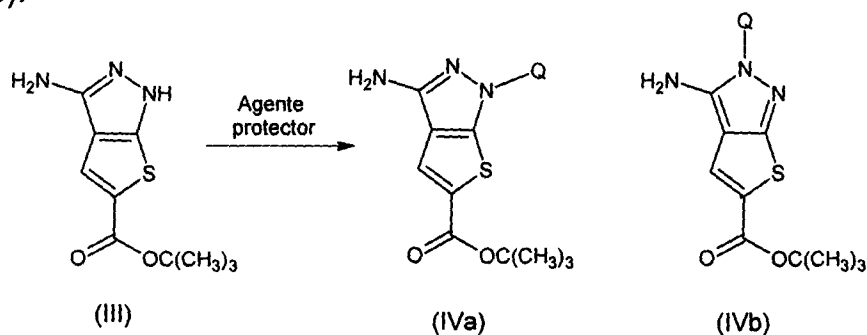


Reivindicación 25: Se reivindica un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales estables para uso farmacéutico caracterizado porque comprende:

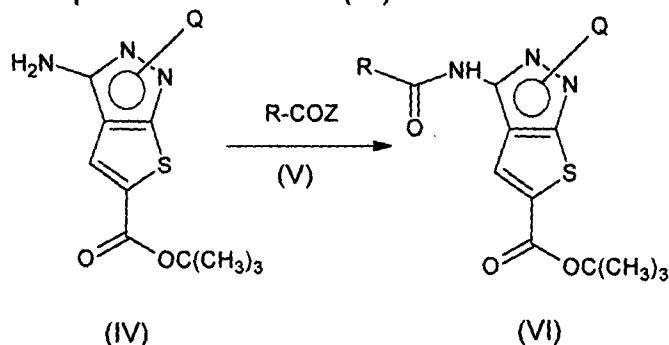
a') Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con hidracina o una sal de hidracina haciendo reaccionar el compuesto intermediario que se obtuvo de esa manera en condiciones ácidas para obtener un compuesto de fórmula (III).



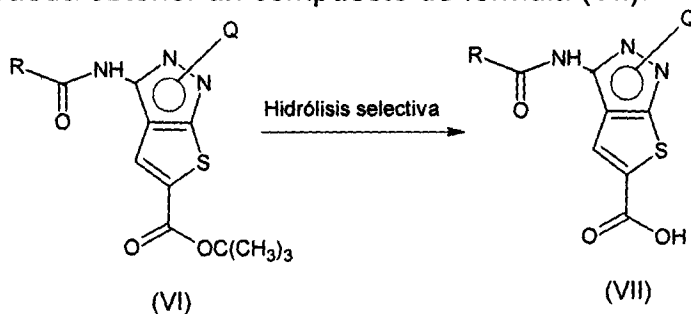
b') Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un agente protector del átomo de nitrógeno de pirazol que sea apropiado, de manera que se obtenga un compuesto de fórmula (IV) en cualquiera de sus fórmulas tautoméricas (IVa) o (IVb).



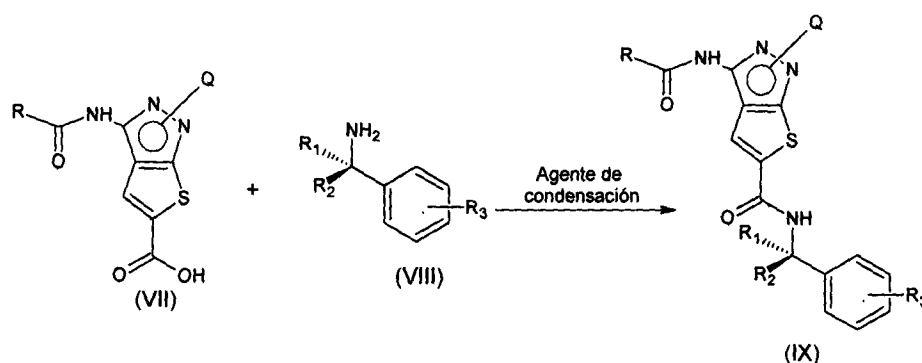
c') Acilar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) a fin de obtener un compuesto de fórmula (VI)



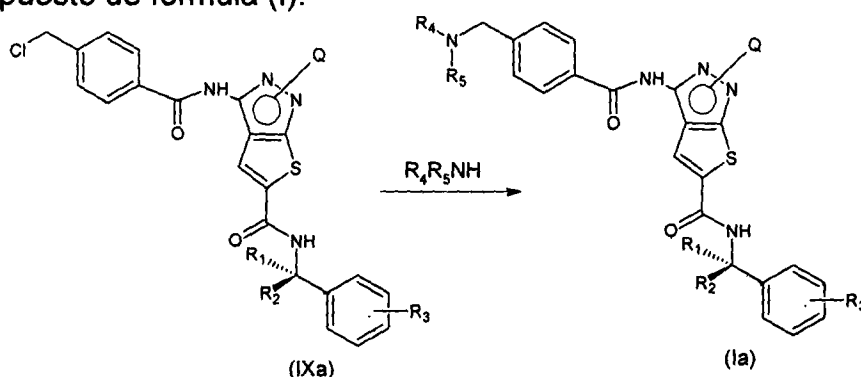
d') Hidrolizar de manera selectiva el grupo carboxiéster de ter-butilo de manera que se pueda obtener un compuesto de fórmula (VII).



e') Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de un agente de condensación apropiado, a fin de obtener un compuesto de fórmula (IX).



f') Tratar derivados de fórmula (IX) con un grupo clorometilo usando amoníaco o una amina primaria o secundaria para desproteger y convertirlos en un compuesto de fórmula (I).



Reivindicaciones 26 y 27: Se reivindica una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o una sal para uso farmacéutico y porque puede comprender además uno o más agentes quimioterapéuticos.

Reivindicación 28: Se reivindica un producto o conjunto de elementos caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo aceptable para uso farmacéutico y uno o más agentes quimioterapéuticos, como un preparado combinado para uso simultáneo, por separado o en secuencia en terapia anticáncer.

Reivindicaciones 29 y 30: Se reivindica un compuesto de fórmula (I) definido por el uso como medicamento y el uso del compuesto para la fabricación de un medicamento con actividad antitumoral.

Sustento Descriptivo

La solicitud se refiere a derivados de tieno-pirazol, a un proceso para su preparación, a composiciones farmacéuticas que las comprenden y al uso como agentes terapéuticos.

En general se conoce que el mal funcionamiento de las proteínas-quinasas (PKs) es la característica distintiva de muchas enfermedades entre ellas la hiperplasia benigna de la próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación celular vascular lisa asociada a aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, estenosis y restenosis. Y entre las varias proteínas-quinasas se sabe que las aurora-quinasas se relacionan con el crecimiento de las células cancerosas, en particular la Aurora 2 se sobre expresa en varios tipos de tumores. El objeto de la solicitud consiste en proveer compuestos útiles en terapia como agentes contra muchas enfermedades causadas por una mal regulación de la actividad proteína quinasa, en particular, porque inhiben la actividad de la Aurora quinasa.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/4162** // **A 61 P³¹/12** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

Teniendo en cuenta el contenido y alcance de la materia reivindicada esta Superintendencia se permite señalar lo siguiente:

- Las cláusulas 10 a 18 definen las características químicas de la estructura Markush de la fórmula (I), sin embargo, incluyen términos que evocan géneros funcionales y no permiten una interpretación inequívoca del grado de complejidad que presenta la fórmula una vez se producen las sustituciones respectivas sobre la misma. Es el caso de las expresiones que forman parte de las opciones contempladas para los radicales R, R₁ y R₂, a continuación relacionadas:
- Grupo arilo o heteroarilo
- Grupo cicloalquilo C₃₋₆
- Grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, entre otros.

En razón a esta situación es preciso requerir al señor solicitante en los términos del presente examen técnico para que identifique claramente cuáles son las especies químicas y funcionales que sustituyen la estructura Markush y que se encuentran contempladas dentro de los géneros antes indicados, lo anterior, atendiendo las normas por la IUPAC para la denominación de compuestos orgánicos¹ y las modalidades particulares de la invención que acompañan la cláusula 19.

4. Unidad de invención relativa a los procedimientos (artículo 25 D 486)

Las cláusulas 20, 23 y 25 presentan tres procesos para la obtención de un compuesto de fórmula (I) caracterizados por las siguientes secuencias lógicas de etapas:

¹ ARYL GROUPS:

Groups derived from arenes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom. NOC Rule A-13.5. Groups similarly derived from heteroarenes are sometimes subsumed in this definition (see heteroaryl groups). E.g. o-tolyl.

ARENES:

Monocyclic and polycyclic aromatic hydrocarbons. NOC Rule A-12.4. (See aromatic compounds).

AROMATIC COMPOUNDS:

Historically, the term "aromatic" originally referred to the smell of selected compounds that later were found to contain benzene or fused benzene rings in the structure. In a structural sense, it designates compounds that, in accordance with the theory of Hückel, have a cyclic, delocalized (4n+2) pi-electron system. This includes arenes and their substitution products. E.g. benzene, naphthalene, toluene. The term has been generalized to include aromatic heterocyclic structures, such as thiophene and pyridine, but it is more precise to call compounds of the latter type heteroaromatic. See also arenes, heteroarenes. GTPOC (aromatic).

HETEROARENES:

Heterocyclic compounds formally derived from arenes by replacement of one or more methine (-C=) and/or vinylene (-CH=CH-) groups by trivalent or divalent heteroatoms, respectively, in such a way as to maintain the continuous -electron system characteristic of aromatic systems and a number of out-of-plane -electrons corresponding to the Hückel rule (4n + 2); an alternative term is hetarenes. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 1, Ed. O. Meth-Cohn, Pergamon, 1984, p. 3.

HETEROARYL GROUPS:

The class of heterocyclyl groups derived from heteroarenes by removal of a hydrogen atom from any ring atom; an alternative term is hetaryl. E.g. 2-pyridyl (pyridin-2-yl), indol-1-yl.

HETEROCYCLYL GROUPS:

Univalent groups formed by removing a hydrogen atom from any ring atom of a heterocyclic compound. E.g. 4-pyridyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl.

CYCLOALKYL GROUPS:

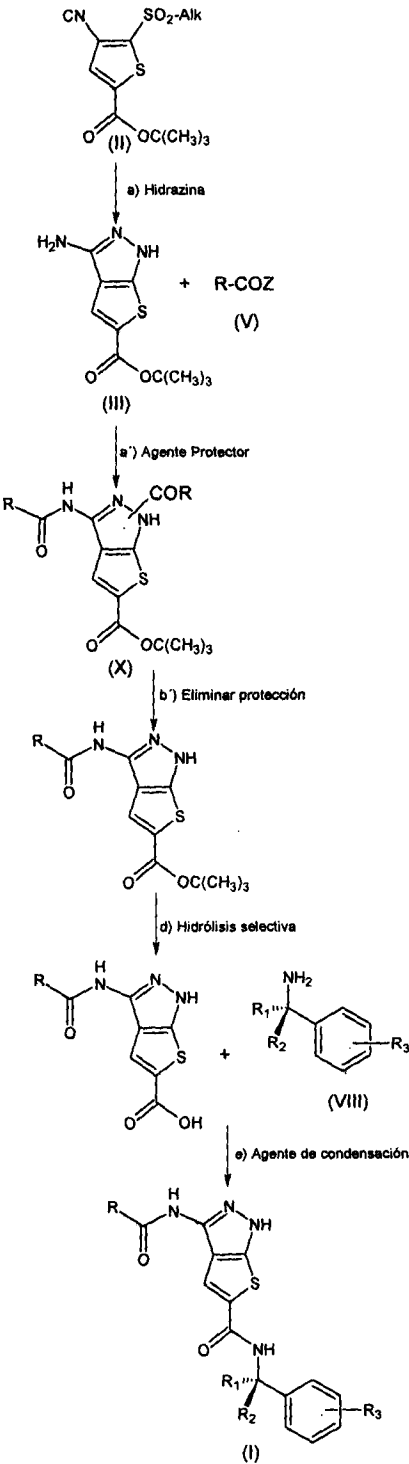
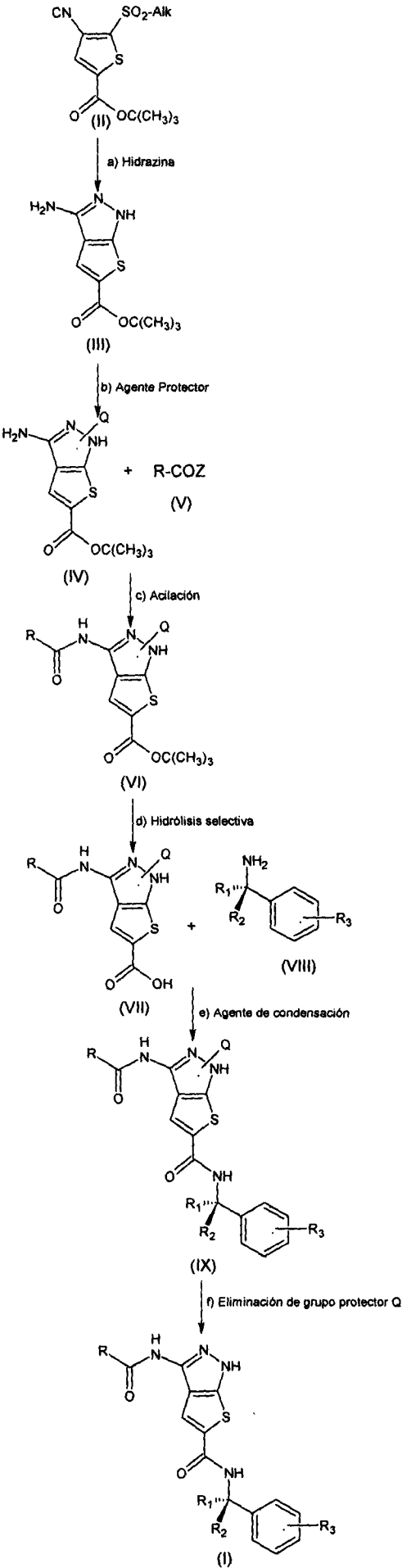
Univalent groups derived from cycloalkanes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom.

URL: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/class/rings.html#12>.

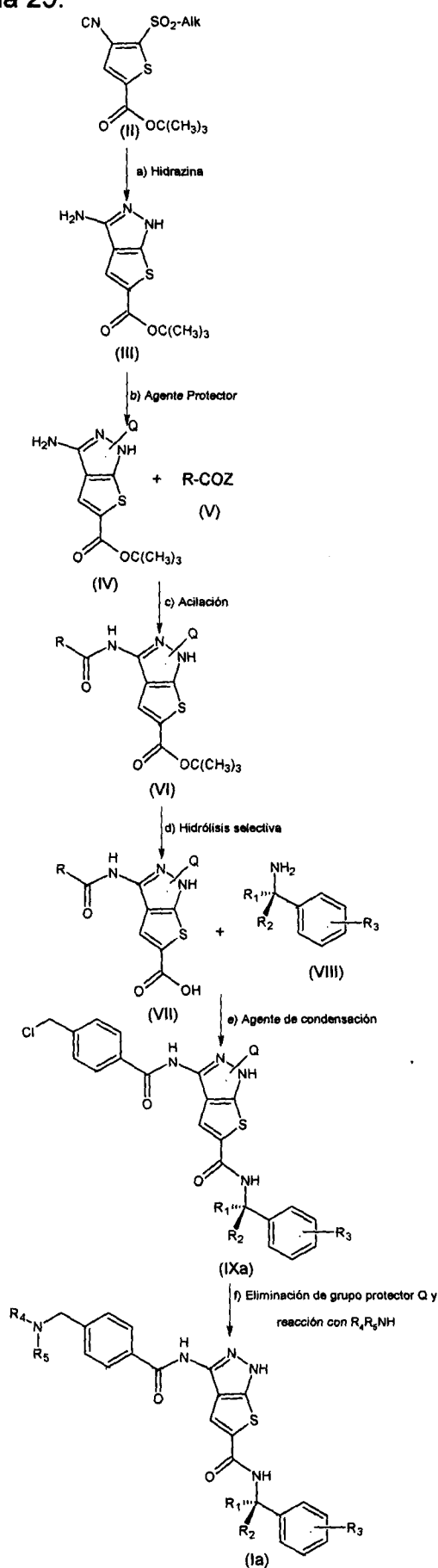
Glossary of class names of organic compounds and reactive intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1994). Miscellaneous.

Proceso (1). Cláusulas 20 a 22.

Proceso (2). Cláusula 23.



Proceso (3). Cláusula 25.



Al respecto es preciso señalar que dado que las características del producto final de fórmula (I) – concepto unificador de las tres series de síntesis – han sido anticipadas por el estado de la técnica en virtud de las enseñanzas del documento WO2004/007504, por lo que no es posible que los tres procesos coexistan bajo la

misma solicitud, toda vez que el análisis de unidad de invención a ²²⁵~~posteriori~~ evidenció que el objeto común de las reivindicaciones independientes de procedimiento 20, 23 y 25 se deriva a partir del estado de la técnica, es decir carece de altura inventiva y dado que el concepto unificador debe cumplir en si mismo los requisitos de patentabilidad para que pueda ser considerado como tal, esta Superintendencia concluye que la materia tal y como se encuentra definida incumple las disposiciones normativas del artículo 25 de la Decisión 486.

5. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D. 486 literal a)-d))

Las cláusulas 1 a 9 de los folios 140 a 142 hacen referencia a un método farmacoterapéutico basado en la actividad de los derivados de la fórmula (I) para inhibir la actividad de la Aurora quinasa.

Al respecto es preciso señalar que el artículo 20 literal d) de la Decisión 486 contempla la excepción a la patentabilidad para los métodos de tratamiento humano y animal, razón por la cual, el contenido de la presente solicitud no constituye un objeto patentable conforme a la disposición legal.

Por lo que mediante el presente concepto técnico se le comunica al señor solicitante que en tratándose de un método farmacoterapéutico como el reivindicado, ésta Dependencia se encuentra impedida en virtud de la ley para realizar el estudio de patentabilidad en razón a la excepción señalada.

6. Reivindicaciones relativas a un uso (artículos 14 D. 486)

Las cláusulas 29 y 30 hacen referencia al uso, la primera define el compuesto en términos de su uso como medicamento y la segunda el uso del compuesto para la fabricación un medicamento.

Al respecto es preciso señalar que mediante las cláusulas señaladas la solicitud incorpora una categoría de invención que no ha sido contemplada por el ordenamiento jurídico andino.

La Decisión 486 define de manera taxativa el grupo de invenciones susceptibles de protección a través del privilegio de patente y precisa que sólo los productos y procedimientos en los diversos campos tecnológicos pueden ser objeto del derecho de exclusividad, situación por la cual, resulta procedente requerir al señor solicitante en los términos del presente examen técnico para que elimine del alcance de su invención las cláusulas en comento.

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: 03/02/2004, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004/007504	"Heterobicyclic pyrazole derivatives as kinase inhibitors"	22/01/2004

Anterioridades D1 en los folios 205 a 215

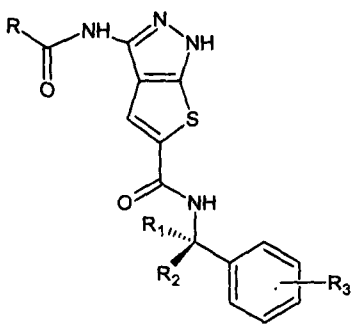
8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

8.1 Nivel Inventivo (artículo 18 D. 486)

La novedad del objeto se evaluó mediante análisis comparativo entre los elementos característicos que definen la estructura de la fórmula (I) y las anticipaciones más cercanas a la invención reveladas por el antecedente D1.

- Se reivindica:

Un compuesto de fórmula (I):



- El estado del arte previo a la invención presenta el siguiente documento:

Anterioridad D1:

La publicación D1 revela estructuras que presentan el núcleo:

Tabla 1. Comparación técnica

Materia Reivindicada	Antecedente D1 (WO2004/007504)
R es arilo o heteroarilo	X es NR', O, S, SO o SO2
R1 y R2 son los mismos o diferentes y se eligen entre -H, alquilo C1-3 lineal o ramificado, -CONH2 o -CH2NR'R'' o tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un grupo cicloalquilo C3-6, siempre que por lo menos uno de R1 y R2 sea diferente de -H.	R es COR' donde R' es hidrógeno, alquilo C1-6, alquenoilo C2-6, alquinilo C2-6, arilo, heterociclilo o aril-alquilo C1-6
	R1 es -R', -COR', -COOR', -CONHR', CONR'R'', -SO2R', SO2NHR', -SO2NR'R'' donde R' y R'' pueden ser iguales o diferentes elegidos entre -H, alquilo C1-6, alquenoilo C2-6, alquinilo C2-6, arilo, heterociclilo o aril-alquilo C1-6
R3 es un átomo de -H, alquilo C1-3 lineal o ramificado	R2 se elige entre R', -CH2OR' y OR'.

De acuerdo con la publicación D1 los compuestos activos se destinan al tratamiento del cáncer debido a que presentan actividad moduladora de la actividad de las proteín-quinasas.

Análisis de diferencias técnicas:

La diferencia entre la materia reivindicada y las enseñanzas de D1 estriban en que en la publicación no se menciona la existencia de grupos R₁ y R₂ que sustituyan el grupo metilen de la secuencia carbamoil-metilen-fenilo que a su vez sustituye la posición 2 del anillo de tiofeno.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

En la memoria descriptiva de la solicitud el señor solicitante señala que el mal funcionamiento de las proteín-quinasas (PKs) es la característica distintiva de muchas enfermedades asociadas al crecimiento celular incontrolado, entre ellas la hiperplasia benigna de la próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación celular vascular lisa asociada a aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, estenosis y restenosis.

Y entre las varias proteín-quinasas se sabe que las aurora-quinasas se relacionan con el crecimiento de las células cancerosas, en particular la Aurora 2 se sobre expresa en varios tipos de tumores, por lo que el objeto de la solicitud consiste en proveer compuestos útiles en terapia como agentes contra muchas enfermedades causadas por una mal regulación de la actividad proteína quinasa, en particular, porque inhiben la actividad de la Aurora quinasa.

Al respecto es preciso señalar que el antecedente D1 señala que los derivados heterobíciclicos de pirazol presentan actividad como inhibidores de proteín quinasa, por lo que en virtud de las enseñanzas de la publicación mencionada una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de anticipar tanto los elementos estructurales de los compuestos reivindicados como la actividad farmacológica asociada a la estructura anular y dado que no existe evidencia de un efecto inesperado derivado de la relación causal entre la diferencia funcional hallada frente a las enseñanzas de D1 y la actividad reportada, esta Superintendencia concluye que la estructura Markush reivindicada carece de altura inventiva.

En consecuencia, la materia tal y como se encuentra definida no cumple con las disposiciones normativas del artículo 18 de la Decisión 486.

9. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO2004/007504	1 a 30	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.

774

228

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.

ÁLIX CARMENZA GESPDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
5 MAR 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 813	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------------	--