

0.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-120199

54. TÍTULO

" TIENO [3,2-B] PIRIDINO-6-CARBONITRILOS
COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINAZA "

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

COD 495/04
A61K31/4365 // A61P35/00

71. SOLICITANTE

WYETH

DOMICILIO

NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO

ALVARO CORREA ORDONEZ
T.P. 10.281

22. BOGOTÁ, D. C.,

28 NOVIEMBRE 2006.

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-120199-00000-0000
Fec: 2006-11-28 16:50:07 Dep. 2020 NUECREACIONES :ación
Tra. 11 PATENTEIYI
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 43

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

14/12/06

1 SOLICITUD DE :			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: WYETH Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Teléfono: Fax: E-Mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ Dirección: Avenida 82 No.10-82 Piso 8 Teléfono: 834 1500 Fax: 376 2211 E-Mail: office.bogota@bakernet.com		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ 79.143.366 de Número Usaquén TP 20.281
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: BOSCHELLI, Diane Harris; ZHANG, Nan; BARRIOS Sosa, Ana Carolina; DURUTLIC, Haris; WU, Biqi Dirección: 3 A Elyse Drive, New City, NY 10958 Estados Unidos de América; 214-10 64 th Avenue, Bayside, NY 11364 Estados Unidos de América; 3675 Yarbrough Road, Olanta, South Carolina 29114 Estados Unidos de América; 13 Lakeside Drive, New Windsor, NY 12553 Estados Unidos de América; 24 Old Middletown Road, Nanuet, NY 10954 Estados Unidos de América, respectivamente. Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses		
5 PCT (85) Solicitud Internacional No. PCT/US2005/016150 Fecha 10-MAY-2005 Publicación Internacional No. WO 2005/113580 Fecha 01-DIC-2005			
6 Título (54) TIENO [3,2-8] PIRIDINO-6-CARBONITRILOS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINAZA			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 485/04; A61K 31/4365 // A61P35/00			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 14-MAY-2004	(31) Número de Solicitud 10/845,710
9 Comprobante de pago No. 06-78527 Fecha 11-OCT-2006			

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

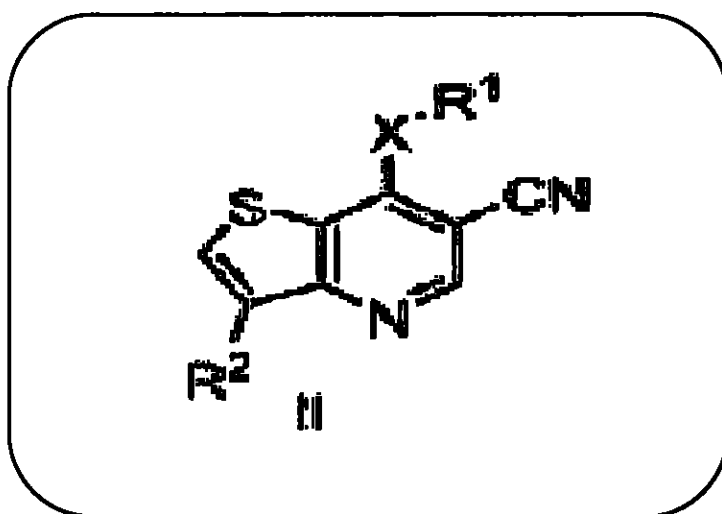
ANEXOS

nnnn2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Reporte de Búsqueda Internacional y Presentación de Documento de Prioridad.

11

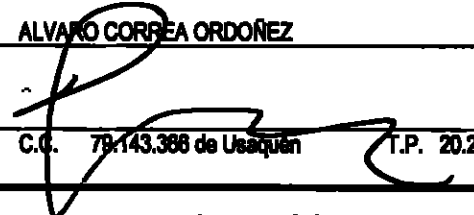
FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: 

C.C. 79.143.388 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

023
00003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-120199-00000-0000
NIT : 800176089-
Fec: 2006-11-28 16:58:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEMII
Eve: 3/8 FASENACIONALI
Anali PRESENTACION
Folios: 43

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 78,527
FECHA : OCTUBRE 11 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ORLANDO LINARES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55795232	11/10/2006	48,609,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 441/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 2 de noviembre de 2006 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

=====

Poder otorgado por la compañía WYETH en relación con la solicitud de patente para "Tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilos como Inhibidores de la proteína cinasa". Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del Estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey

- 6. el día 4 de octubre de 2006
- 7. por Bradley I. Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A272522
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

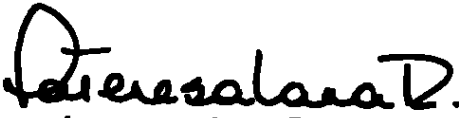
(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Bradley Abelow

= = = = =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

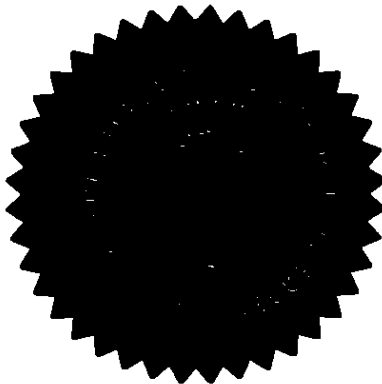
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 4TH DAY OF OCTOBER 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A272522
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

NIT: 590.095.840-3
Tel +57 1 634 1500
Fax +57 1 378 2211
www.bakernet.com

William H. Calnan; Assistant Secretary

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION**CERTIFICACION NOTARIAL**

On this 29th day of September
2006, the undersigned Notary

A los 29 días del mes de septiembre
de 2006, el suscrito Notario

CERTIFIES

1. That William H. Calnan

of legal age and located at

Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 U.S.A.

set his hand on the foregoing document.

That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person WYETH

4. That the judicial person WYETH
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes from the Board of Director's Meeting held on April 27, 2006.

DA FE

1. Que William H. Calnan

mayor y domiciliado en

Five Giralda Farms, madison, newJerse
07940 Estados Unidos de América
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica WYETH

4. Que la persona jurídica WYETH
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

acta de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 27 de abril de 2006

Michelle L. McCowan
Notary Public

MICHELLE L. MCCOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

El Notario Público

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 469/06 de un documento escrito en Inglés, el cual para su Identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 17 de noviembre de 2006 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Declaración Juramentada (Affidavit) de WYETH respecto de solicitud de patente para "Tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilos y tieno[2,3-b]piridin-5-carbonitrilos como Inhibidores de la quinasa protéica". Certificación notarial suscrita por Barbara A. Kiely, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM101163 P1

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones, Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 10/845,710, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "TIENO[3,2-B]PIRIDÍN-6-CARBONITRILOS Y TIENO[2,3-B]PIRIDÍN-5-CARBONITRILOS COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA PROTÉICA") fechada el 17 de mayo de 2004 de Haris Durutlic; y fechada el 20 de mayo de 2004 de Ana Carolina Barrios Sosa; y fechada el 24 de mayo de 2004 de Diane Harris Boschelli; y fechada el 3 de junio de 2004 de Nan Zhang y Biqi Wu a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 2 días del mes de noviembre de 2006, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

MANA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE JUSTICIA

(Fdo.) Michelle L. McGowan

Michelle L. McGowan
Asociada para Legalizaciones

PARA USO EN COLOMBIA

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
Condado de Morris)

A los 2 días del mes de noviembre de 2006, ante mí personalmente compareció Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el Instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mí haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Barbara A. Kiely
Notario Público

**(Sello notarial
en relieve)**

[Sello] Barbara A. Klely ID. 33893
Notario Público de Nueva Jersey
MI comisión expira el 20 de junio de 2009

Expediente No: AM101163 P1
Patente

Cesión de Inventario

En virtud del pago por la CESIONARIA al CEDENTE de contraprestación válida, el recibo de la cual se reconoce por la presente, el CEDENTE:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Diane Harris BOSCHELLI**
Residencia: 3A Elyse Drive, New City, NY 10956
Ciudadanía: Estados Unidos de América

(2) Nombre Completo del Inventor: Nan ZHANG
Residencia: 214-10 64TH Avenue, Bayside, NY 11364
Ciudadanía: República Popular China

(3) Nombre Completo del Inventor: Ana Carolina BARRIOS SOSA
Residencia: 1995 Dogwood Drive, Scotch Plains, NJ 07076
Ciudadanía: Guatemala

(4) Nombre Completo del Inventor: Haris DURUTLIC
Residencia: 13 Lakeside Drive, New Windsor, NY 12553
Ciudadanía: Estados Unidos de América

(5) Nombre Completo del Inventor: Blqi WU
Residencia: 24 Old Middletown Road, Nanuet, NY 10954
Ciudadanía: Estados Unidos de América

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA EFICIENTE
RESOLUCION No. 21918
DE MINSUTRERIA

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA,
todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones
territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todo los derechos a
reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

**TIENO[3,2-b]PIRIDIN-6-CARBONITRILOS Y TIENO[2,3-b]PIRIDIN-5-
CARBONITRILOS COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA PROTÉICA**

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso
de haberlos:

y la cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 10/845,710 presentada el: 14 de mayo de 2004

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero,

debiendo insertarse aquí la fecha de presentación y el número de dicha solicitud de los E.U., una vez, se conozcan, incluyendo el derecho a reclamar prioridad, Incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre de el CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda emitirse para la misma, en cualquier momento, y a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con la misma y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para la

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA PRECISA
RESOLUCIÓN N.º. P. 1712
DE MINISTERIO

misma en la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y que, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA suscriba cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todo los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes a su CESIONARIA.

(Fdo.) Diane Harris Boschelli
Diane Harris BOSCHELLI

5/24/2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
Condado de Rockland }

A los 24 días del mes de mayo de 2004, compareció personalmente ante mí Diane Harris BOSCHELLI, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 171-03
DE MEXICO

[Sello] JANICE A. WHITE
NOTARIO PÚBLICO-ESTADO DE NUEVA YORK
NO. 01-WH8052604
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 12-26-2006

(Fdo.) Nan Zhang 06/03/2004
Nan ZHANG Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
Condado de Rockland } ss:

A los 3 días del mes de junio de 2004, compareció personalmente ante mí Nan ZHANG, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
No. 01JA8085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

(Fdo.) Ana Carolina Barrios Sosa Mayo 20, 2004
Ana Carolina BARRIOS SOSA Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
Condado de Rockland } ss:

TERESA LARA R.
TRADUCTORA ESPECIAL
RESOLUCION No. 01473
DE MINISTERIO

A los 20 días del mes de mayo de 2004, compareció personalmente ante mí Ana Carolina BARRIOS SOSA, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
NOTARIO PÚBLICO-ESTADO DE NUEVA YORK
NO. 01-WH6052804
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 12-28-2006

(Fdo.) Haris Durutlic
Haris DURUTLIC

05/17/2004
Fecha

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 17 días del mes de mayo de 2004, compareció personalmente ante mí Haris DURUTLIC, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
NOTARIO PÚBLICO-ESTADO DE NUEVA YORK
NO. 01-WH6052804
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 12-28-2006

9. Sello/Timbre:

10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

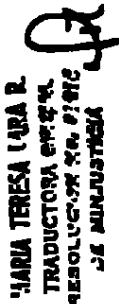
(Fdo.) Bradley Abelow

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

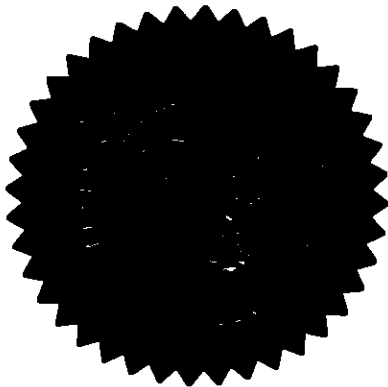
nnn18
18
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 6TH DAY OF NOVEMBER 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A275263
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Discrecional.
MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N.º 1476
DE MINISTERIA 469/06

AM101163 P1

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 10/845,710, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "THIENO[3,2-B]PYRIDINE-6-CARBONITRILES AND THIENO[2,3-B]PYRIDINE-5-CARBONITRILES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS") dated May 17, 2004 from Haris Durutlic; and dated May 20, 2004 from Ana Carolina Barrios Sosa; and dated May 24, 2004 from Diane Harris Boschelli; and dated June 3, 2004 from Nan Zhang and Biqi Wu to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 2nd day of November, 2006, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 2nd day of November, 2006, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.

Barbara A. Kieley
Notary Public

Barbara A. Kieley ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

- (1) Full Name of Inventor: Diane Harris BOSCHELLI
Residence: 3A Elyse Drive, New City, NY 10956
Citizenship: USA

- (2) Full Name of Inventor: Nan ZHANG
Residence: 214-10 64th Avenue, Bayside, NY 11364
Citizenship: Peoples Republic of China

- (3) Full Name of Inventor: Ana Carolina BARRIOS SOSA
Residence: 1995 Dogwood Drive, Scotch Plains, NJ 07076
Citizenship: Guatemala

- (4) Full Name of Inventor: Haris DURUTLJIC
Residence: 13 Lakeside Drive, New Windsor, NY 12553
Citizenship: USA

- (5) Full Name of Inventor: Biqi WU
Residence: 24 Old Middletown Road, Nanuet, NY 10954
Citizenship: USA

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

THIENO[3,2-b]PYRIDINE-6-CARBONITRILES AND THIENO[2,3-b]PYRIDINE-5-CARBONITRILES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Application No. 10/845,710 filed on: May 14, 2004

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Diane Harris Boschelli
Diane Harris BOSCHELLI

5/24/2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York)
County of Rockland) ss:

On the 24 day of May 2004, Diane Harris BOSCHELLI personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8062804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-25-2007

Janice A. White
Notary Public

Nan Zhang
Nan ZHANG

06/03/2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York)
County of Rockland) ss:

On the 3rd day of June 2004, Nan ZHANG personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROBRANN D. JASTROW
NO. 01JA008816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-04-2007

Robrann D. Jastrow
Notary Public

Ana Carolina BARRIOS SOSA
Ana Carolina BARRIOS SOSA

May 20 / 2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 20 day of MAY 2004, Ana Carolina BARRIOS SOSA personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8062804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

Janice J. White
Notary Public

Harris Durutlic
Harris DURUTLIC

05/17/2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 17 day of MAY 2004, Harris DURUTLIC personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8062804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

Janice J. White
Notary Public

Biqi WU 6/3/2004
Biqi WU Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 3rd day of June 2004, Biqi WU personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA8066816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007

Rose Ann D. Jastrow
Notary Public

00025 25

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 December 2005 (01.12.2005)

(10) International Publication Number
WO 2005/113560 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07D 495/04,
A61K 31/4365

(21) International Application Number:
PCT/US2005/016150

(22) International Filing Date: 10 May 2005 (10.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10/845,710 14 May 2004 (14.05.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOSCHELLI,
Diana, Harris [US/US]; 3A Elyse Drive, New City, NY
10956 (US). ZHANG, Nan [CN/US]; 214-10 64th Ave-
nue, Bayside, NY 11364 (US). BARRIOS SOSA, Ana,
Carolina [GT/US]; 3675 Yarrowbrough Road, Olania, South
Carolina 29114 (US). DURUTLJIC, Haris [US/US]; 13
Lakeside Drive, New Windsor, NY 12553 (US). WU, Blai
[US/US]; 24 Old Middletown Road, Nanuet, NY 10954
(US).

(74) Agent: NESLER, Michael, J.; Wyeth, Patent Law De-
partment, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

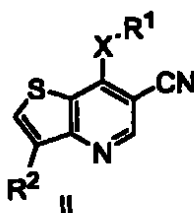
Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
12 January 2006

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.

(54) Title: THIENO[3,2-b]PYRIDINE-6-CARBONITRILES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: This invention provides compounds of Formula II: wherein: R¹, R² and X are defined
hereinbefore in the specification, which are useful in the treatment of cancer, stroke, myocardial infarction,
neuropathic pain, osteoporosis, polycystic kidney disease, autoimmune disease, rheumatoid arthritis, and
transplant rejection. The invention also provides processes for producing said compounds.

WO 2005/113560 A3

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

(19) World Intellectual Property
Organisation
International Bureau



(43) International Publication Date
1 December 2005 (01.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/113560 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 495/04

OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:
PCT/US2005/016150

(22) International Filing Date: 10 May 2005 (10.05.2005)

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10/845,710 14 May 2004 (14.05.2004) US

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giraldi Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOSCHELLI,
Diana, Harris [US/US]; 3A Elyse Drive, New City, NY
10956 (US). ZHANG, Nan [CN/US]; 214-10 64th Av-
enue, Bayside, NY 11364 (US). BARRIOS SOSA, Ana,
Carolina [GT/US]; 3675 Yarrowbrough Road, Olaneta, South
Carolina 29114 (US). DURUTLIG, Haris [US/US]; 13
Lakeside Drive, New Windsor, NY 12553 (US). WU, Biqu
[US/US]; 24 Old Middletown Road, Nanuet, NY 10954
(US).

(74) Agent: NESLER, Michael, J.; Wyeth, Patent Law Depart-
ment, Five Giraldi Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,

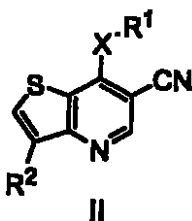
Published:

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

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

WO 2005/113560 A2

(54) Title: THIENO[3,2-b]PYRIDINE-6-CARBONITRILES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: This invention provides compounds of Formula II: (I) wherein: R¹, R² and X are defined hereinbefore in the specification, which are useful in the treatment of cancer, stroke, my-
ocardial infarction, neuropathic pain, osteoporosis, polycystic kidney disease, autoimmune disease,
rheumatoid arthritis, and transplant rejection. The invention also provides processes for producing
said compounds.

THIENO[3,2-b]PYRIDINE-6-CARBONITRILES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

This application relates to thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitriles useful as
5 pharmaceuticals, more particularly to 3-substituted-thieno[3,2-b]pyridine-6-
carbonitriles, processes for preparing them and pharmaceutical compositions
containing them. The 3-substituted-thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitriles are useful
as protein kinase inhibitors particular for the treatment of cancer, stroke, myocardial
infarction, neuropathic pain, osteoporosis, polycystic kidney disease, autoimmune
10 disease, rheumatoid arthritis, and transplant rejection.

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to compounds that inhibit the activity of protein kinases.
15 Protein kinases are enzymes that catalyze the transfer of a phosphate group from
ATP to an amino acid residue, such as tyrosine, serine, threonine, or histidine on a
protein. Regulation of these protein kinases is essential for the control of a wide
variety of cellular events including proliferation and migration. Specific protein
kinases have been implicated in diverse conditions including cancer [Blume-Jensen,
20 P., *Nature*, 411, 355 (2001)] Trøder, P. M., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 1599 (1998);
Bridges, A. J., *Emerging Drugs*, 3, 279 (1998)]; restenosis [Mattsson, E., *Trends
Cardiovascular Medicine* 5, 200 (1995)]; atherosclerosis [Raines, E. W., *Bioessays*,
18, 271 (1996)]; angiogenesis [Shawver, L. K., *Drug Discovery Today*, 2, 50 (1997);
Folkman, J., *Nature Medicine*, 1, 27 (1995)] stroke [Paul, R., *Nature Medicine* 7, 222
25 (2001)]; and osteoporosis [Boyce, J. *Clin. Invest.*, 90, 1622 (1992)].

Tyrosine kinases (TK) are a class of protein kinases. The major family of
cytoplasmic protein TKs is the Src family which consists of at least eight members
(Src, Fyn, Lyn, Yes, Lck, Fgr, Hck and Blk) that participate in a variety of signaling
pathways [Schwartzberg, P. L., *Oncogene*, 17, 1483 (1998)]. The prototypical
30 member of this tyrosine kinase family is Src, which is involved in proliferation and
migration responses in many cell types [Sawyer, T., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 10,
1327 (2001)]. Src activity has been shown to be elevated in breast, colon (~90%),
pancreatic (>90%) and liver (>90%) tumors. Greatly increased Src activity is also
associated with metastasis (>90%) and poor prognosis. Antisense Src message

impedes growth of colon tumor cells in nude mice [Staley, C. A., *Cell Growth Differentiation*, 8, 269 (1997)], suggesting that Src inhibitors could slow tumor growth. In addition to its role in cell proliferation, Src also acts in stress response pathways, including the hypoxia response. Nude mice studies with colon tumor cells expressing
5 antisense Src message have reduced vascularization [Ellis, L. M., *J. Biol. Chem.*, 273, 1052 (1998)], which suggests that Src inhibitors could be anti-angiogenic as well as anti-proliferative.

Src disrupts E-cadherin associated cell-cell interactions [E. Avezienyte, *Nature Cell Bio.*, 4, 632 (2002)]. A low molecular weight Src inhibitor prevents this
10 disruption thereby reducing cancer cell metastasis [Nam, J.S., *Clinical Cancer Res.*, 8, 2340 (2002)].

Src inhibitors may prevent the secondary injury that results from a VEGF-mediated increase in vascular permeability such as that seen following stroke [Elicini, B. P., *Mol. Cell.*, 4, 915 (1999); Paul, R., *Nat. Med.* 7, 222 (2001)].

15 Blockade of Src prevents dissociation of the complex involving Flk, VE-cadherin, and β -catenin with the same kinetics with which it prevents VEGF-mediated VP/edema and account for the Src requirement in VEGF-mediated permeability and provide a basis for Src inhibition as a therapeutic option for patients with acute myocardial infarction [Wels, S., *J. Clin. Invest.*, 113, 885 (2004)].

20 Src also plays a role in osteoporosis. Mice genetically engineered to be deficient in Src production were found to exhibit osteopetrosis, the failure to resorb bone [Soriano, P., *Cell*, 64, 693 (1991); Boyce, B. F., *J. Clin. Invest.*, 90, 1622 (1992)]. This defect was characterized by a lack of osteoclast activity. Since osteoclasts normally express high levels of Src, inhibition of Src kinase activity may
25 be useful in the treatment of osteoporosis [Missbach, M., *Bone*, 24, 437 (1999)].

Inhibitors of the NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor could provide treatment of chronic neuropathic pain [Urban, L. *Drug Dev. Res.*, 54, 159 (2002)]. The activity of NMDA receptors is regulated by Src family kinases (SFKs) (Yu, X. M., *Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A.*, 96, 7697 (1999) and a low molecular weight SFK
30 inhibitor, PP2, decreases phosphorylation of the NMDA receptor NR2 subunit [Guo,

W.J. *Neuro.*, 22(14), 6208 (2002)]. SFK inhibitors therefore have potential in the treatment of neuropathic pain.

Tyrosine kinases (TKs) are divided into two classes: the non-transmembrane TKs and transmembrane growth factor receptor TKs (RTKs) [Blume-Jensen, P.,
5 *Nature*, 411, 355 (2001)]. Growth factors, such as epidermal growth factor (EGF), bind to the extracellular domain of their partner RTK on the cell surface which activates the RTK, initiating a signal transduction cascade that controls a wide variety of cellular responses including proliferation and migration. The overexpression of EGF and also of members of the epidermal growth factor receptor (EGFr) family,
10 which includes EGF-r, erbB-2, erbB-3 and erbB-4, is implicated in the development and progression of cancer [Rusch, V., *Cytokine Growth Factor Rev.*, 7, 133 (1998), Davies, D. E., *Biochem. Pharmacol.*, 51, 1101 (1998) and Modjtahedi, E., *Int. J. Oncol.*, 4, 277 (1994)]. Specifically, over expression of the receptor kinase product of the erbB-2 oncogene has been associated with human breast and ovarian cancers
15 [Slamon, D. J., *Science*, 244, 707 (1989) and Slamon, D. J., *Science*, 235, 177 (1987)]. Upregulation of EGFr kinase activity has been associated with epidermoid tumors [Reiss, M., *Cancer Res.*, 51, 6254 (1991)]; breast tumors [Macias, A., *Anticancer Res.*, 7, 459 (1987)]; and tumors involving other major organs [Gullick, W.J., *Brit. Med. Bull.*, 47, 87 (1991)].

20 It is also known that deregulation of EGF receptors is a factor in the growth of epithelial cysts in the disease described as polycystic kidney disease [Du, J., *Amer. J. Physiol.*, 269 (2 Pt 1), 487 (1995); Nauta, J., *Pediatric Res.*, 37(6), 755 (1995); Gattone, V. H., *Developmental Biology*, 169(2), 504 (1995); Wilson, P. D., *Eur. J. Cell Biol.*, 61(1), 131, (1993)]. The compounds of this invention, which inhibit the
25 catalytic function of the EGF receptors, are consequently useful for the treatment of this disease.

In addition to EGFr, there are several other RTKs including FGFr, the receptor for fibroblast growth factor (FGF); flk-1, also known as KDR, and flt-1, the receptors for vascular endothelial growth factor (VEGF); and PDGFr, the receptor for
30 platelet derived growth factor (PDGF). The formation of new blood vessels, a process known as angiogenesis, is essential for tumor growth. Two natural

angiogenesis inhibitors, angiostatin and endostatin, dramatically inhibited the growth of a variety of solid tumors. [O'Reilly, M. S., *Cell*, 79, 315 (1994); O'Reilly, M. S., *Nature Medicine*, 2, 689 (1996); O'Reilly, M. S., *Cell*, 88, 277 (1997)]. Since FGF and VEGF are known to stimulate angiogenesis, inhibition of the kinase activity of
5 their receptors should block the angiogenic effects of these growth factors. In addition, the receptor tyrosine kinases tie-1 and tie-2 also play a key role in angiogenesis [Sato, T. N., *Nature*, 376, 70 (1995)]. Compounds of the invention that inhibit the kinase activity of FGFR, flk-1, flt-1, tie-1 or tie-2 may inhibit tumor growth by their effect on angiogenesis.

10 PDGF is a potent growth factor and chemoattractant for smooth muscle cells (SMCs). The renarrowing of coronary arteries following angioplasty is due in part to the enhanced proliferation of SMCs in response to increased levels of PDGF. Therefore, compounds that inhibit the kinase activity of PDGFR may be useful in the treatment of restenosis. In addition, since PDGF and PDGFR are overexpressed in
15 several types of human gliomas, small molecules capable of suppressing PDGFR activity, have potential utility as anticancer therapeutics [Nister, M., *J. Biol. Chem.* 266, 18755 (1991); Strawn, L. M., *J. Biol. Chem.* 269, 21215 (1994)].

Other RTKs that could potentially be inhibited by compounds of this invention include colony stimulating factor receptor, the nerve growth factor receptors (trkA, trkB and trkC), the insulin receptor, the insulin-like growth factor receptor, the
20 hepatocyte growth factor receptor and the erythropoietin-producing hepatic cell receptor (EPH).

In addition to the RTKs there is another family of TKs termed the cytoplasmic protein or non-receptor TKs. The cytoplasmic protein TKs have intrinsic kinase
25 activity, are present in the cytoplasm and nucleus, and participate in diverse signaling pathways. There are a large number of non-receptor TKs including Abl, Jak, Fak, Syk, Zap-70 and Csk. Inhibitors of Abl kinase are useful for the treatment of chronic myeloid leukemia as evidenced by STI-571, marketed as Gleevec [Kantarjian, H., *N. Engl. J. Med.*, 346 (9), 645 (2002)]. Compounds that are dual
30 inhibitors of Src and Abl may be useful for the treatment of Gleevec resistant chronic myeloid leukemia (CML) [Warmuth, M., *Current Pharm. Design*, 9, 2043 (2003)].

Two members of the cytoplasmic protein TKs, Lck and ZAP-70 are predominately expressed on T-cells and natural killer (NK) cells. Inhibitors of these kinases can suppress the immune system and therefore have possible therapeutic potential to treat autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, sepsis, and
 5 transplant rejection [Kamens, J. S., *Current Opin. Investig. Drugs*, 2, 1213 (2001); Myers, M., *Current Pharm. Design*, 3, 473 (1997)]. A low molecular weight Lck inhibitor is effective in preventing allograft rejection [Waegell, W. *Transplant. Proceed.* 34, 1411 (2002)].

Besides TKs, there are additional kinases including those that phosphorylate
 10 serine and/or threonine residues on proteins. A major pathway in the cellular signal transduction cascade is the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway which consists of the MAP kinase kinases (MAPKK), including mek, and their substrates, the MAP kinases (MAPK), including erk [Seger, R., *FASEB*, 9, 728 (1995)]. When activated by phosphorylation on two serine residues by upstream kinases, such as
 15 members of the raf family, mek catalyzes the phosphorylation of threonine and tyrosine residues on erk. The activated erk then phosphorylates and activates both transcription factors in the nucleus and other cellular targets. Over-expression and/or over-activation of mek or erk is associated with various human cancers [Sivaraman, V. S., *J. Clin. Invest.*, 99, 1476 (1997)].

As mentioned above, members of the raf family of kinases phosphorylate
 20 serine residues on mek. There are three serine/threonine kinase members of the raf family known as a-raf, b-raf and c-raf. While mutations in the raf genes are rare in human cancers, c-raf is activated by the ras oncogene which is mutated in a wide number of human tumors. Therefore inhibition of the kinase activity of c-raf may
 25 provide a way to prevent ras mediated tumor growth [Campbell, S. L., *Oncogene*, 17, 1395 (1998)].

The cyclin-dependent kinases (cdks), including cdc2/cyclin B, cdk2/cyclin A, cdk2/cyclin E and cdk4/cyclin D, and others, are serine/threonine kinases that regulate mammalian cell division. Increased activity or activation of these kinases is
 30 associated with the development of human tumors [Garrett, M. D., *Current Opin. Genetics Devel.*, 9, 104 (1999); Webster, K. R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7, 885

(1998)]. Additional serine/threonine kinases include PDK1, SGK and the protein kinases A, B, and C, known as PKA or cyclic AMP-dependent protein kinase, PKB (Akt), and PKC, of which all three play key roles in signal transduction pathways responsible for oncogenesis [Glazer, R. I., *Current Pharm. Design*, 4(3), 277 (1998)].

5 Compounds capable of inhibiting the kinase activity of mek, erk, raf, cdc2/cyclin B, cdk2/cyclin A, cdk2/cyclin E, cdk4/cyclin D, PDK1, SGK, PKA, PKB (Akt) or PKC may be useful in the treatment of diseases characterized by abnormal cellular proliferation, such as cancer.

The serine/threonine kinase UL97 is a virion-associated protein kinase which

10 is required for the replication of human cytomegalovirus [Wolf, D.G., *Arch. Virology* 143(6), 1223 (1998) and He, Z., *J. Virology*, 71, 405(1997)]. Compounds capable of inhibiting the kinase activity of UL97 may be useful antiviral therapeutics. Since certain bacteria require the action of a histidine kinase for proliferation [Loomis, W. F., *J. Cell Sci.*, 110, 1141 (1997)], compounds capable of inhibiting such histidine

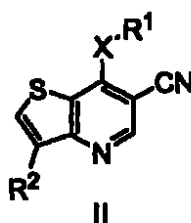
15 kinase activity may be useful antibacterial agents.

Thieno[3,2-b]pyridines, thieno[2,3-b]pyridines and certain pyridine and pyrimidine derivatives have been noted as kinase inhibitors. These compounds differ both in nature and placement of substituents at various positions when compared to the compounds of this invention. Our co-pending WO 2004/048386 published 10

20 June 2004 (the contents of which are incorporated herein in their entirety) describes 2-substituted-thieno[3,2-b]pyridine-8-carbonitriles and 2-substituted-thieno[2,3-b]pyridine-5-carbonitriles as protein kinase inhibitors.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed to compounds of Formula II



wherein:

X is -NH-, -NR⁴-, -O-, -S(O)_m-, or -NHCH₂-;

m is an integer of 0-2;

n is an integer of 2-5;

5 q is an integer of 0-5;

R¹ is a phenyl ring optionally substituted with one to four substituents selected from the group consisting of J, -NO₂, -CN, -N₃, -CHO, -CF₃, -OCF₃, R⁴, -OR⁴, -S(O)_mR⁴, -NR⁴R⁴, -NR⁴S(O)_mR⁴, -OR⁴OR⁴, -OR⁴NR⁴R⁴, -N(R⁴)R⁴OR⁴, -N(R⁴)R⁴NR⁴R⁴, -NR⁴C(O)R⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁴, -OC(O)R⁴, -OC(O)OR⁴, -OC(O)NR⁴R⁴,
10 NR⁴C(O)R⁴, -NR⁴C(O)OR⁴, -NR⁴C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OR⁴, -R⁵NR⁴R⁴, -R⁵S(O)_mR⁴, -R⁵C(O)R⁴, -R⁵C(O)OR⁴, -R⁵C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OC(O)R⁴, -R⁵OC(O)OR⁴, -R⁵OC(O)NR⁴R⁴, -R⁵NR⁴C(O)R⁴, -R⁵NR⁴C(O)OR⁴, -R⁵NR⁴C(O)NR⁴R⁴, or YR⁷;

R² is R³, J, -C(O)XR³, or -CHO, wherein the R³ group may be substituted by one or more groups selected from -C(O)XR³, -CHO, -C(O)Q, 1,3-dioxolane, -R⁸, -
15 (C(R⁸)₂)_qXR³, -(C(R⁸)₂)_qQ, -X(C(R⁸)₂)_nXR³, -X(C(R⁸)₂)_nQ, or -X(C(R⁸)₂)_qR⁸;

R³ is alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, aryl or heterocycle;

R⁴ is H, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, or alkynyl of 2-6 carbon atoms;

20 R⁵ is a divalent group comprising alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, or alkynyl of 2-6 carbon atoms;

R⁶ is a divalent alkyl group of 2-6 carbon atoms;

R⁷ is a cycloalkyl ring of 3-7 carbons, an aryl or heterocyclic ring, or an aryl or heterocyclic ring fused to one to three aryl or heterocyclic rings, wherein any of the
25 aryl, cycloalkyl, or heterocyclic rings may be optionally substituted with one to four substituents selected from the group consisting of H, -aryl, -CH₂-aryl, -NH-aryl,

-O-aryl, -S(O)_m-aryl, J, -NO₂, -CN, -N₃, -CHO, -CF₃, -OCF₃, R⁴, -OR⁴, -S(O)_mR⁴, -NR⁴R⁴, -NR⁴S(O)_mR⁴, -OR⁵OR⁴, -OR⁵NR⁴R⁴, -N(R⁴)R⁵OR⁴, -N(R⁴)R⁵NR⁴R⁴, -NR⁴C(O)R⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁴, -OC(O)R⁴, -OC(O)OR⁴, -OC(O)NR⁴R⁴, -NR⁴C(O)R⁴, -NR⁴C(O)OR⁴, -NR⁴C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OR⁴, R⁵NR⁴R⁴, -R⁵S(O)_mR⁴, -R⁵C(O)R⁴, -R⁵C(O)OR⁴, -R⁵C(O)NR⁴R⁴, -R⁵C(O)R⁴, -R⁵C(O)OR⁴, -R⁵C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OC(O)R⁴, -R⁵OC(O)OR⁴, -R⁵OC(O)NR⁴R⁴, -R⁵NR⁴C(O)R⁴, -R⁵NR⁴C(O)OR⁴, or -R⁵NR⁴C(O)NR⁴R⁴;

R⁵ is H, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, aryl or heterocycle;

10 R⁶ is R⁴ or F;

Y is -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -C(OH)H-, -X(C(R⁶)₂)_n-, -(C(R⁶)₂)_n-, -(C(R⁶)₂)_nX-, -ClC-, -CH=CH- or cycloalkyl of 3-10 carbon atoms;

15 Q is NZZ' wherein Z and Z' may be the same or different and may be H, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, aryl, or heterocycle, or

20 Z and Z' taken together with the nitrogen to which they are attached may form a heterocyclic ring which may have an additional heteroatom selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, and may comprise morpholine, piperazine, piperidine, optionally substituted with -R⁶ on a carbon or a nitrogen, or on nitrogen by a group - (C(R⁶)₂)_nXR⁶, -C(R⁶)₂)_nNZ⁺Z⁺, or on carbon by a group -(C(R⁶)₂)_nXR⁶, - (C(R⁶)₂)_nNZ⁺Z⁺;

Z⁺ and Z⁺ may be H, alkyl of 1 to 6 carbon atoms alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, aryl, or heterocycle, or

25 Z⁺ and Z⁺ taken together with the nitrogen to which they are attached may form a heterocyclic ring which may contain an additional heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and

J is fluoro, chloro, bromo, or iodo;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In some embodiments, XR^1 is $-NH-R^1$.

R^1 may be, for example, a phenyl ring optionally substituted with one to four substituents selected from the group consisting of J, or $-OR^4$, wherein R^4 may be, for example, H or alkyl of 1-4 carbon atoms.

R^2 may be J or R^3 wherein R^3 is aryl or heterocycle and the R^3 group is optionally substituted by at least one group selected from $-C(O)XR^5$, $-CHO$, $-C(O)Q$, 1,3-dioxolane, R^5 , $-(C(R^5)_2)_qXR^5$, $-(C(R^5)_2)_qQ$, $-X(C(R^5)_2)_nXR^5$, $-X(C(R^5)_2)_nQ$, or $-X(C(R^5)_2)_qR^5$. In some embodiments, R^2 may be J or R^3 wherein R^3 is aryl or heterocycle and the R^3 group is optionally substituted by or at least one group selected from $-CHO$, $-(C(R^5)_2)_qQ$, or R^5 .

Q may be NZZ' wherein Z and Z' may be the same or different and may be H or alkyl of 1 to 6 carbon atoms; or Z and Z' taken together with the nitrogen to which they are attached may form a heterocyclic ring which may have an additional heteroatom selected from nitrogen and oxygen, said ring may be substituted on nitrogen by R^4 .

R^5 may be H, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, aryl or heterocycle. J may be chloro or bromo. In some embodiments, R^5 is H. Certain embodiments include compounds wherein q is 1.

The compounds of the invention include:

3-bromo-7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile,

7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-(4-formylphenyl)thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile,

7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-[4-[(dimethylamino)methyl]phenyl]thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile,

7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile,

7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]
thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile,

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

For purposes of this invention a heterocycle or heterocyclic ring is a 3-14
5 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic ring system of one to three fused
rings containing 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of S, N, and
O. Each ring of the ring system may be fully unsaturated, partially saturated, or fully
saturated. The heterocycle moieties include, but are not limited to, thiophene, furan,
pyrrole, pyrazole, imidazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, thiazole, oxazole,
10 isothiazole, isoxazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, pyridine,
pyrimidine, pyrazine, pyridazine, 1,3,5-triazine, morpholine, thiomorpholine,
thiomorpholine-S-oxide, thiomorpholine-S,S-dioxide, piperidine, piperazine,
pyrrolidine, aziridine, oxirane, tetrahydrothiophene, tetrahydrofuran, 1,2-pyran, 1,4-
pyran, dioxane, 1,3-dioxolane, tetrahydropyran, isoindene, indole, 2,3-dihydroindole,
15 2-indazole, isoindazole, quinoline, isoquinoline, tetrahydroquinoline, benzofuran,
benzothiophene, benzimidazole, benzotriazole, benzothiazole, benzoxazole,
benzisoxazole, 1,2-benzopyran, cinnoline, phthalazine, quinoxaline, 1,8-
naphthyridine, pyrido[3,2-b]pyridine, pyrido[3,4-b]pyridine, pyrido[4,3-b]pyridine,
pyrido[2,3-d]pyrimidine, purine, and pteridine. The heterocycle may be oxidized on a
20 nitrogen atom to provide the corresponding N-oxide, such as pyridine-N-oxide or
quinoline -N-oxide. The heterocycle may also be oxidized on a tri-substituted nitrogen
atom to provide the corresponding N-oxide, such as N-ethylpiperazine-N-oxide. The
heterocycle may contain a carbonyl group on one of the carbon atoms, such as
pyrrolidinone, 1,3,4-oxadiazol-2-one, or 2-indanone. The heterocycle may be
25 optionally mono-, di-, tri- or tetra-substituted with substituents selected from, but not
limited to, the group consisting of alkyl, acyl, alkoxycarbonyl, alkoxy, alkoxyalkyl,
alkoxyalkoxy, cyano, halogen, hydroxy, or nitro.

For purposes of this invention the term "aryl" is defined as an aromatic
hydrocarbon moiety and may be substituted or unsubstituted and may contain for
30 example 6-14 carbon atoms and have one to three rings. One or more ring of the
ring system may be partially saturated or fully saturated. An aryl may be selected

from but not limited to phenyl, naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, indan, indene or biphenyl and may be optionally mono-, di-, tri- or tetra-substituted with substituents selected from, but not limited to, the group consisting of alkyl, acyl, alkoxycarbonyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, cyano, halogen, hydroxy, or nitro.

5 For purposes of this invention "alkyl" includes both straight and branched alkyl moieties, preferably of 1-6 carbon atoms and includes iso-propyl, n-butyl and the like.

For purposes of this invention the term "cycloalkyl" refers to alicyclic hydrocarbon groups of 3-7 carbon atoms and includes a simple carbocycle as well as
10 a carbocycle containing an alkyl substituent, for example, cyclopropyl, cyclohexyl, adamantyl and the like.

For purposes of this invention "alkenyl" is defined as a radical aliphatic hydrocarbon that contains at least one carbon-carbon double bond and includes both straight and branched carbon chains of 2-6 carbon atoms in all possible
15 configurational isomers, for example *cis* and *trans*, and includes ethenyl, 3-hexen-1-yl and the like.

For purposes of this invention "alkynyl" includes both straight or branched carbon chain of 2-6 carbon atoms that contains at least one carbon-carbon triple bond and includes propenyl and the like.

20 In one embodiment of this invention the alkyl, cycloalkyl, alkenyl and alkynyl groups can be substituted with substituents including, but not limited to, phenyl, substituted phenyl, heterocycle, substituted heterocycle, hydroxy, halogen, alkoxy, thioalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl and acyl.

For purposes of this invention "alkoxy" comprises a group of 1-6 carbon
25 atoms having an alkyl group attached to an oxygen atom and includes methoxy, t-butoxy and also includes polyethers such as $-O-(CH_2)_2 OCH_3$. A thioalkyl group of 1-6 carbon atoms is defined as an alkyl group attached to a sulfur atom and includes methylthio and the like. A carboxy group is defined as $-C(O)OH$, and an alkoxycarbonyl group is defined as $-C(O)OR$ where R is a group of 1-6 carbon atoms

and includes methoxycarbonyl, allyloxycarbonyl and the like. An acyl group is defined as a group $-C(O)R$ where R is an aliphatic (e.g., alkyl) or aryl radical and includes acetyl, trifluoroacetyl, benzoyl and the like.

The compounds of this invention may include a "divalent group" defined
5 herein as a linking group, for example, $-CH_2CH_2-$.

The compounds of this invention may contain one or more asymmetric carbon atoms and may thus give rise to stereoisomers, such as enantiomers and diastereomers. While shown without respect to stereochemistry in Formula II, the present invention includes all the individual possible stereoisomers; as well as the
10 racemic mixtures and other mixtures of R and S stereoisomers (scalemic mixtures which are mixtures of unequal amounts of enantiomers) and pharmaceutically acceptable salts thereof. It should be noted that stereoisomers of the invention having the same relative configuration at a chiral center may nevertheless have different R and S designations depending on the substitution at the indicated chiral
15 center. Some of the compounds of this invention may contain one or more double bonds; in such cases, the compounds of this invention include each of the possible configurational isomers as well as mixtures of these isomers.

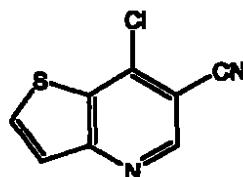
Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula II with an acidic moiety can be formed from organic and inorganic bases. Examples include
20 alkali (e.g., N-tetrabutylammonium). Similarly, when a compound of this invention contains a basic moiety, salts can be formed from organic and inorganic acids. For example salts can be formed from acetic, propionic, lactic, citric, tartaric, succinic, fumaric, maleic, malonic, mandelic, malic, phthalic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, nitric, sulfuric, methanesulfonic, naphthalenesulfonic, benzenesulfonic,
25 toluenesulfonic, camphoresulfonic, and similar known acids.

This invention includes a method of treating or inhibiting a pathological condition or disorder in a mammal comprising, providing to said mammal an effective amount of the compound of Formula II or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The pathological condition or disorder is indicated by an increase in Src expression.
30 Examples of pathological conditions or disorders include, but are not limited to, cancer, stroke, myocardial infarction, osteoporosis, polycystic kidney disease,

autoimmune disease, rheumatoid arthritis, and transplant rejection, and neuropathic pain. The cancer can be found for example, in the breast, colon, lung, pancreas, and liver.

This invention includes a process for preparing a compound of Formula II
5 comprising:

- a. treating with N-bromosuccinimide a compound of Formula (a);



(a)

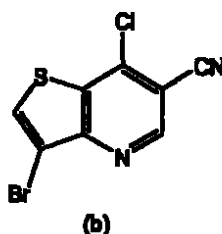
to provide a compound of Formula (b);



(b)

- 10 b. adding a compound of formula R^1XH to the compound of Formula (b) to form a compound of Formula II wherein R^2 is bromine; and
- c. treating the compound produced in step (b) with a compound comprising formula R^3-H , $R^3-BL^1L^2$, or R^3SnR_3 , in the presence of a palladium catalyst optionally in a solvent system, to form a compound
- 15 of Formula II wherein Br is replaced by R^3 .

This invention also includes a compound having the structure:



The terms used in this specification generally have their ordinary meanings in the art, within the context of the invention, and in the specific context where each term is used. Certain terms are discussed below, or elsewhere in the specification, to provide additional guidance to the practitioner in describing the compounds, compositions, and methods of the invention and how to make and use them. Moreover, it will be appreciated that the same thing can be said in more than one way. Consequently, alternative language and synonyms may be used for any one or more of the terms discussed herein, nor is any special significance to be placed upon whether or not a term is elaborated or discussed herein. The use of examples anywhere in this specification, including examples of any terms discussed herein, is illustrative only, and in no way limits the scope and meaning of the invention or of any exemplified term. Likewise, the invention is not limited to the examples presented.

In addition to the utilities described herein some of the compounds of this invention are intermediates useful for the preparation of other compounds of this invention.

Throughout this application structures are presented with chemical names. Where any question arises as to nomenclature the structure prevails.

The following experimental details are set forth to aid in an understanding of the invention, and are not intended, and should not be construed, to limit in any way the invention set forth in the claims that follow thereafter.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of this invention were prepared according to the following schemes: (1) from commercially available starting materials, (2) from known starting

materials which can be prepared as described in literature procedures, or (3) from new intermediates described in the schemes and experimental procedures. Optically active isomers may be prepared, for example, by resolving racemic derivatives or by asymmetric synthesis. The resolution can be carried out by methods known to those skilled in the art such as in the presence of a resolving agent, by chromatography, or combinations thereof.

Reactions are performed in a solvent appropriate to the reagents and materials employed and suitable for the transformation being effected. It is understood by those skilled in the art of organic synthesis that the various functionalities present on the molecule must be consistent with the chemical transformations proposed. This may necessitate judgement as to the order of synthetic steps, protecting groups, if required, and deprotection conditions. Substituents on the starting materials may be incompatible with some of the reaction conditions. Such restrictions to the substituents which are compatible with the reaction conditions will be apparent to one skilled in the art. Reactions are run under inert atmospheres where appropriate.

The preparation of the compounds and intermediates of this invention encompassed by Formula II are described as follows.

As shown in Scheme 20, decarboxylation of a 3-amino-2-thiophenecarboxylate of formula 1 with N-methylpiperazine in N-methylpyrrolidinone provides 3-aminothiophenes of formula 2. This decarboxylation can also be performed in a base such as aqueous sodium hydroxide at elevated temperatures. Addition of ethyl (ethoxymethylene) cyanoacetate to compounds of formula 2, in a solvent such as toluene, provides the intermediate propenolate. Thermal cyclization of these intermediate propenolates in a solvent system such as biphenyl and diphenyl ether results in 7-oxo-4,7-dihydrothieno[3,2-b]pyridine-8-carbonitriles of formula 3. Compounds of formula 3 can also be prepared by the alternate route depicted in Scheme 20. Treatment of 3-amino-2-thiophenecarboxylates of formula 1 with the dimethylacetal of dimethylformamide provides amidines of formula 4. Addition of these amidines to the anion of acetonitrile, generated at low temperature, preferably -78°C by the action of n-butyl lithium on acetonitrile, in a solvent such as

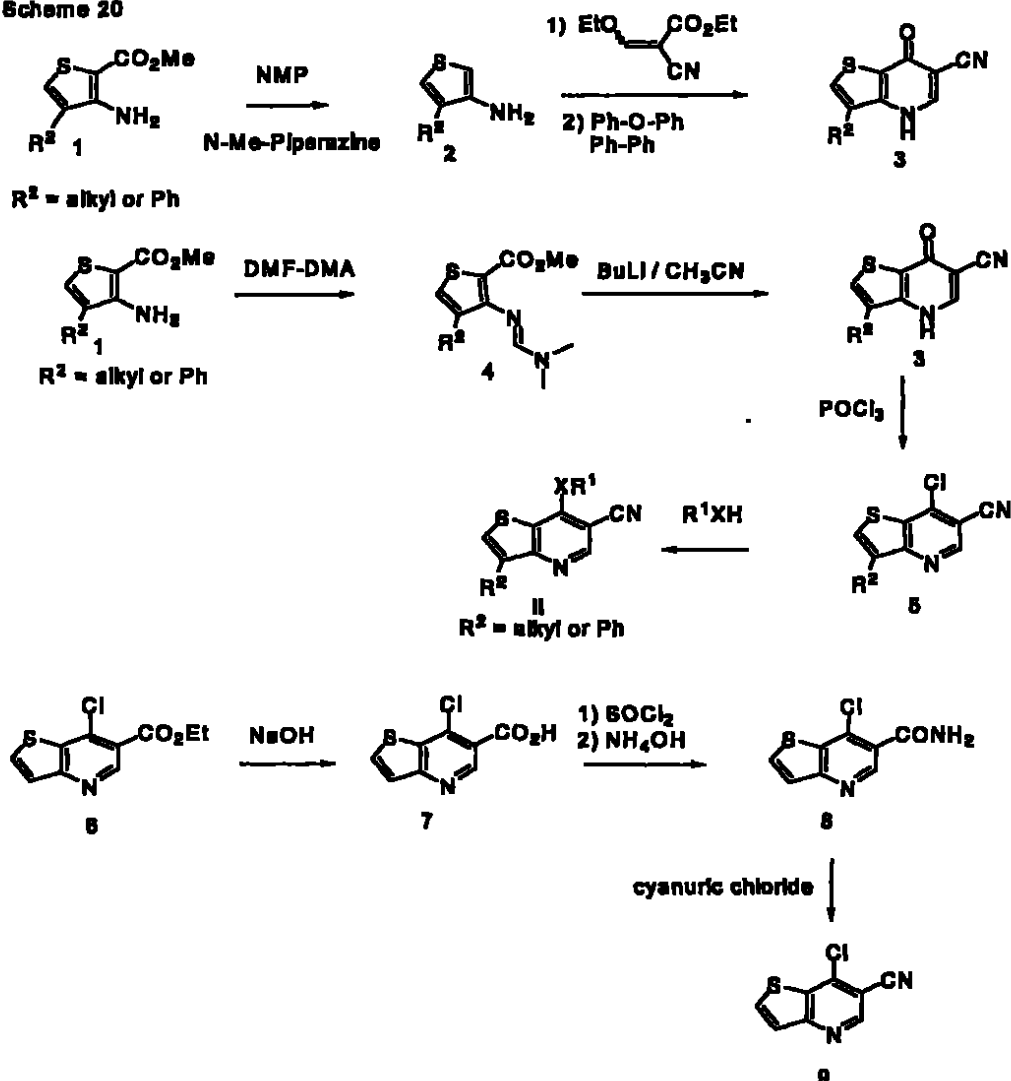
tetrahydrofuran, provides 7-oxo-4,7-dihydrothieno[3,2-b]pyridine-8-carbonitriles of formula 3.

Treatment of compounds of formula 3 with a chlorinating agent, preferably phosphorous oxychloride, provides compounds of formula 5. Addition of a
5 compound of formula R^1XH , where X is NH or NR^4 , to compounds of formula 5, in the presence of pyridine hydrochloride in a solvent such as 2-ethoxyethanol at elevated temperatures of 110-130°C, or in the presence of sodium hydride in a solvent such as tetrahydrofuran at elevated temperatures of 60-70°C, provides compounds of
10 Formula II of the invention where X is NH or NR^4 . Alternatively addition of a compound of formula R^1XH , where X is NH or NR^4 , to a compound of formula 5 in the presence of a palladium catalyst such as tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) and a ligand such as 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl, and potassium phosphate in a solvent such as ethylene glycol dimethyl ether at elevated temperatures of preferentially 90°C provides
15 compounds of Formula II of the invention where X is NH or NR^4 . Addition of a compound of formula R^1XH , where X is O, to compounds of formula 5, optionally with the addition of a base such as potassium carbonate in a solvent such as dimethylformamide at elevated temperature, provides compounds of Formula II of the invention where X is O. Addition of a compound of formula R^1XH , where X is S, to
20 compounds of formula 5, in a solvent such as dimethylformamide, provides compounds of Formula II of the invention where X is S. Addition of a compound of formula R^1XH , where X is $NHCH_2$, to compounds of formula 5, optionally with the addition of a base such as N,N-diisopropylamine in a solvent such as 2-ethoxyethanol at elevated temperature, provides compounds of Formula II of the
25 invention where X is $NHCH_2$.

Alternatively the ethyl group of 6, ethyl 7-chlorothieno[3,2-b]pyridine-8-carboxylate [Thompson, M.; Forbes, I. F. EP 128970] is hydrolyzed to the corresponding 8-carboxylic acid 7 with aqueous sodium hydroxide in a cosolvent such as ethanol at elevated temperature. The corresponding 8-carboxamide analog
30 8 is prepared by treatment of 7 with a reagent such as thionyl chloride or alternatively N,N-carbonyldiimidazole and the like, followed by the addition of aqueous ammonium hydroxide or alternatively ammonia gas. Dehydration of 8 with a reagent such as

cyanuric chloride provides the intermediate 7-chlorothieno[3,2-b]pyridine-8-carbonitrile 9.

Scheme 20



Scheme 21 depicts a route for the preparation of compounds of the invention of Formula II where R^2 is bromo. Treatment of 9 with N-bromosuccinimide at elevated temperature, preferably at about 40-90°C, in a solvent such as dimethylformamide or acetic acid provides 10. Addition of a compound of formula R^1XH , where X is NH or NR^4 , to compounds of formula 10, in the presence of pyridine hydrochloride in a solvent such as 2-ethoxyethanol at elevated temperatures of 110-130°C, or in the presence of sodium hydride in a solvent such as

tetrahydrofuran at elevated temperatures of 60-70°C, provides compounds of Formula II of the invention where X is NH or NR⁴ and R² is Br. Alternatively addition of a compound of formula R¹XH, where X is NH or NR⁴, to a compound of formula 10 in the presence of a palladium catalyst such as tris(dibenzylideneacetone)-
5 dipalladium(0) and a ligand such as 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl, and potassium phosphate in a solvent such as ethylene glycol dimethyl ether at elevated temperatures of preferentially 90°C provides compounds of Formula II of the invention where X is NH or NR⁴ and R² is Br. Addition of a compound of formula R¹XH, where X is O, to compounds of formula 10,
10 optionally with the addition of a base such as potassium carbonate in a solvent such as dimethylformamide at elevated temperature, provides compounds of Formula II of the invention where X is O and R² is Br. Addition of a compound of formula R¹XH, where X is S, to compounds of formula 10, in a solvent such as dimethylformamide, provides compounds of Formula II of the invention where X is S and R² is Br.
15 Addition of a compound of formula R¹XH, where X is NHCH₂, to compounds of formula 10, optionally with the addition of a base such as N,N-diisopropylamine in a solvent such as 2-ethoxyethanol at elevated temperature, provides compounds of Formula II of the invention where X is NHCH₂ and R² is Br.

Compounds of the invention of Formula II where R² is an alkenyl, alkynyl,
20 heterocycle or aryl group can be prepared as depicted in Scheme 21 from compounds of Formula II where R² is Br. Treatment of compounds of Formula II where R² is Br with an alkenyl or alkynyl of formula R²-H in the presence of a palladium catalyst provides compounds of Formula II where R² is either an alkenyl or alkynyl group. This alkenyl or alkynyl group can be substituted by groups including
25 aryl and heterocycle and also alkyl and alkylamino among others.

For the addition of alkenyls of formula R²-H the preferred palladium catalyst is palladium acetate in the presence of a ligand, preferably tri-*o*-tolylphosphine, in a solvent system that includes triethylamine or preferably a mixture of triethylamine and N,N-dimethylformamide. For the addition of alkynyls of formula R²-H the preferred
30 palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) along with a catalytic amount of copper(I)iodide in a solvent mixture that includes triethylamine and benzene.

Treatment of compounds of Formula II where R^2 is Br with an aryl or heterocycle organoboron compound of formula $R^3-BL^1L^2$ in the presence of a palladium catalyst provides compounds of Formula II where R^2 is either an aryl or heterocycle group. In compounds of formula $R^3-BL^1L^2$, the L^1L^2 groups represent
 5 ligands and include such groups as lower alkoxy or preferably hydroxy. The aryl or heterocycle group of compound $R^3-BL^1L^2$ can be substituted by groups including aryl and heterocycle and also formyl, carboxylate, alkyl and alkylamino among others. The aryl or heterocycle group of compound $R^3-BL^1L^2$ can also be fused to a second aryl or heterocycle group. For the addition of compounds of formula $R^3-BL^1L^2$ the
 10 preferred palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) in a solvent mixture that includes saturated aqueous sodium bicarbonate and ethylene glycol dimethyl ether.

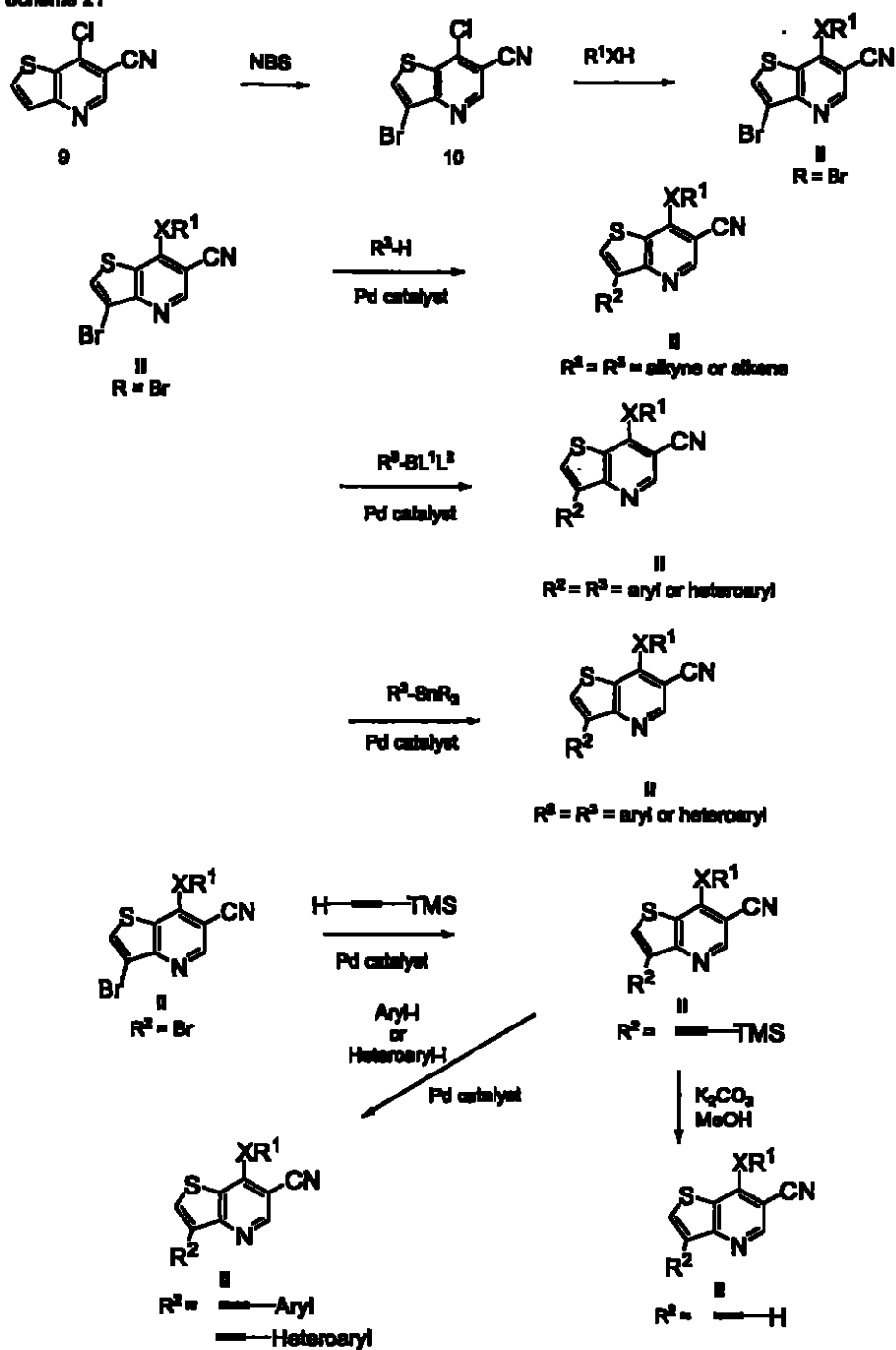
Compounds of Formula II where R^2 is either aryl or heterocycle can also be prepared by reaction of a compound of Formula II where R^2 is Br with an aryl or
 15 heterocycle stannane compound of formula R^3-SnR_3 in the presence of a palladium catalyst. In compounds of formula R^3-SnR_3 the R group is a lower alkyl group such as butyl or methyl. The aryl or heterocycle group of compound R^3-SnR_3 can be substituted by groups including aryl and heterocycle and also formyl, carboxylate, acetal, alkyl and alkylamino among others. The aryl or heterocycle group of
 20 compound R^3-SnR_3 can also be fused to a second aryl or heterocycle group. For the addition of compounds of formula R^3-SnR_3 the preferred palladium catalyst is bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride in a solvent such as dioxane.

Compounds of Formula II where R^2 is an alkynyl group can be prepared by the alternative route shown in Scheme 21. Treatment of a compound of Formula II,
 25 where R^2 is Br with (trimethylsilyl)acetylene in the presence of a palladium catalyst, preferably tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), with a catalytic amount of copper(I) iodine in a solvent system such as triethylamine and benzene, provides compounds of Formula II where R^2 is a 2-(trimethylsilyl)ethynyl group. Reaction of
 compounds of Formula II where R^2 is a 2-(trimethylsilyl)ethynyl group with aryl iodides or heterocycle iodides in the presence of a palladium catalyst, preferably
 30 bis(triphenylphosphine)palladium(II)chloride, in the presence of triphenylphosphine, potassium carbonate and copper(I) iodide, in a solvent mixture of tetrahydrofuran

nnnzg 46

and methanol, provides compounds of Formula II where R^2 is a 2-(aryl)ethynyl or a 2-(heterocycle)ethynyl group. In addition the 2-(trimethylsilyl)ethynyl group can be cleaved by treatment with potassium carbonate in methanol to provide compounds of Formula II where R^2 is an ethynyl group.

Scheme 21

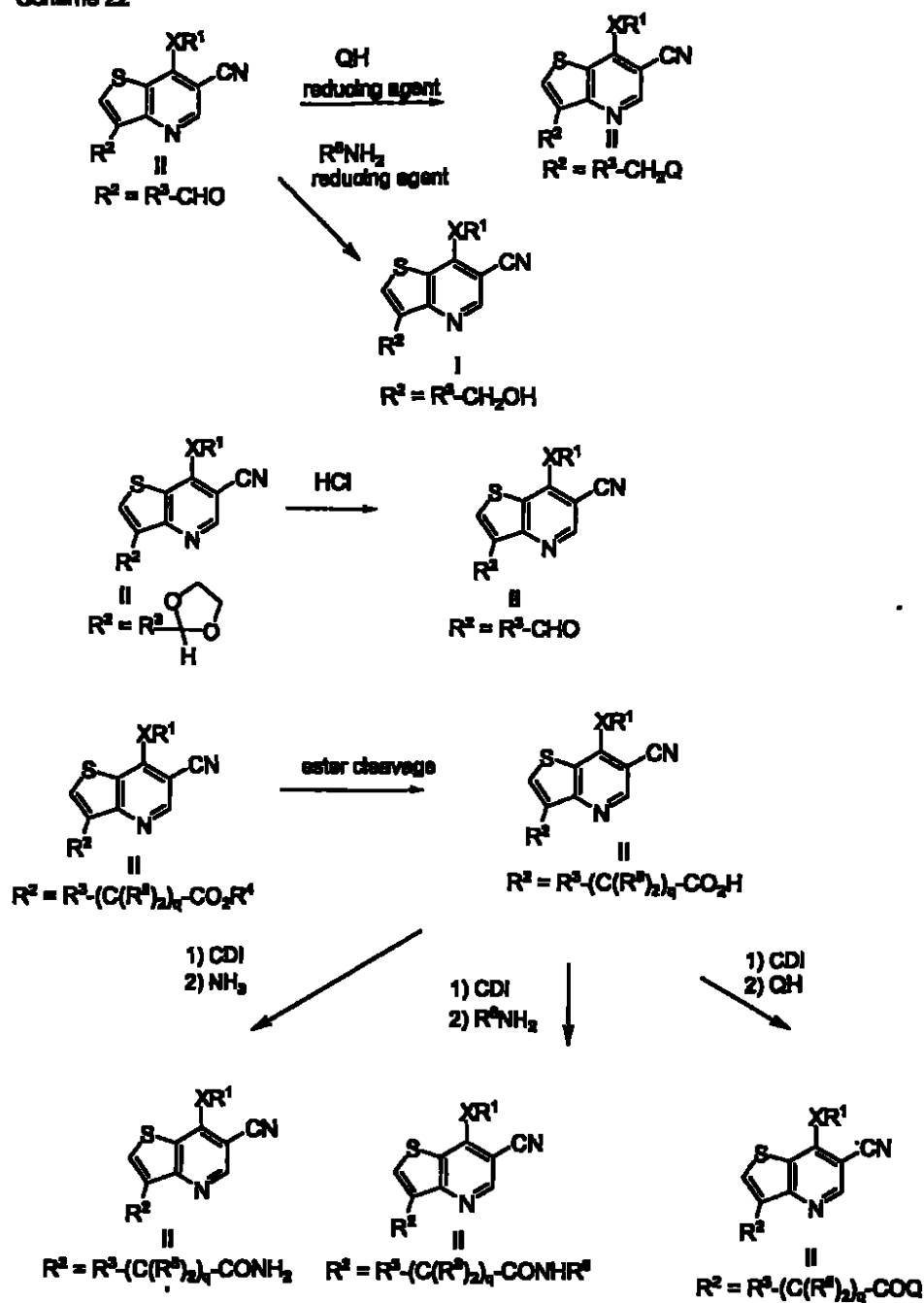


Some additional routes to the compounds of the invention of Formula II are shown in Scheme 22. Compounds of Formula II where the group R^2 is R^3 -CHO can be converted to compounds of Formula II where the group R^2 is R^3 -CH₂Q via reductive amination. Treatment of compounds of Formula II where the group R^2 is R^3 -CHO with an amine of formula QH in the presence of a reducing agent, preferably sodium triacetoxyborohydride, in a solvent system that includes dichloromethane and N,N-dimethylformamide or 1-methyl-2-pyrrolidinone, optionally in the presence of acetic acid, provides compounds of Formula II where the group R^2 is R^3 -CH₂Q. Compounds of Formula II where the group R^2 is R^3 -CH₂OH may be obtained as a by-product of this reaction, via reduction of the formyl group of compounds of Formula II where the group R^2 is R^3 -CHO.

Compounds of Formula II where the group R^2 is R^3 -CHO can be prepared by hydrolysis of the acetal group of compounds of Formula II where the group R^2 is R^3 -acetal, preferably with aqueous hydrochloric acid in the presence of a cosolvent such as tetrahydrofuran.

Scheme 22 also depicts the preparation of compounds of Formula II where the group R^2 is R^3 -(C(R⁵)₂)_q-CO₂H, and R^3 -(C(R⁵)₂)_q-CONQ from compounds of Formula II where the group R^2 is R^3 -(C(R⁵)₂)_q-CO₂R⁴. Compounds of Formula II where the group R^2 is R^3 -(C(R⁵)₂)_q-CO₂R⁴ are converted to the corresponding acids of Formula II where the group R^2 is R^3 -(C(R⁵)₂)_q-CO₂H by treatment with aqueous sodium hydroxide in a cosolvent such as ethanol at elevated temperatures. The corresponding amides of Formula II where the group R^2 is (C(R⁵)₂)_q-CONQ are prepared by treatment of the acid with N,N-carbonyldiimidazole or alternatively thionyl chloride or the like, followed by the addition of an amine of formula QH. In addition, the corresponding amides of Formula II where the group R^2 is R^3 -(C(R⁵)₂)_q-CONHR⁵ or R^3 -(C(R⁵)₂)_q-CONH₂ are prepared by treatment of the acid with N,N-carbonyldiimidazole or alternatively thionyl chloride or the like, followed by the addition of an amine of formula R⁵NH₂ or of ammonium hydroxide or ammonia (g).

Scheme 22



Scheme 23 depicts an alternate route for the preparation of compounds of the invention of Formula II. Treatment of Intermediate 10 with an alkenyl or alkynyl reagent of formula $\text{R}^3\text{-H}$ in the presence of a palladium catalyst provides

intermediates of formula 11 where R^3 is either an alkenyl or alkynyl group. This alkenyl or alkynyl group can be substituted by groups including aryl and heterocycle and also alkyl and alkyl amino among others. This aryl or heterocycle group can also be substituted by groups such as alkoxy, alkylamino and others. For the addition of

5 alkenyls of formula R^3-H the preferred palladium catalyst is palladium acetate in the presence of a ligand, preferably tri-*o*-tolylphosphine, in a solvent system that includes triethylamine or preferably a mixture of triethylamine and *N,N*-dimethylformamide. For the addition of alkynyls of formula R^3-H the preferred palladium catalyst is

10 tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) along with a catalytic amount of copper(I)iodide in a solvent mixture that includes triethylamine and benzene. Addition of a compound of formula R^1NH_2 to compounds of formula 11, optionally with the addition of pyridine hydrochloride in a solvent such as 2-ethoxyethanol at elevated temperatures of 110-130°C, or in the presence of sodium hydride in a solvent such as tetrahydrofuran at elevated temperatures of 60-70°C, or under

15 palladium catalyzed coupling conditions, including the use of tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) and (2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl, in a solvent such as ethylene glycol dimethyl ether at elevated temperatures such as 90°C provides compounds of Formula II.

Treatment of Intermediates of formula 10 with an aryl or heterocycle

20 organoboron compound of formula $R^3-BL^1L^2$ in the presence of a palladium catalyst provides intermediates of formula 11 where R^3 is either an aryl or heterocycle group. In compounds of formula $R^3-BL^1L^2$, the L^1L^2 groups represent ligands and include such groups as lower alkoxy or preferably hydroxy. The aryl or heterocycle group of compound $R^3-BL^1L^2$ can be substituted by groups including aryl and heterocycle and

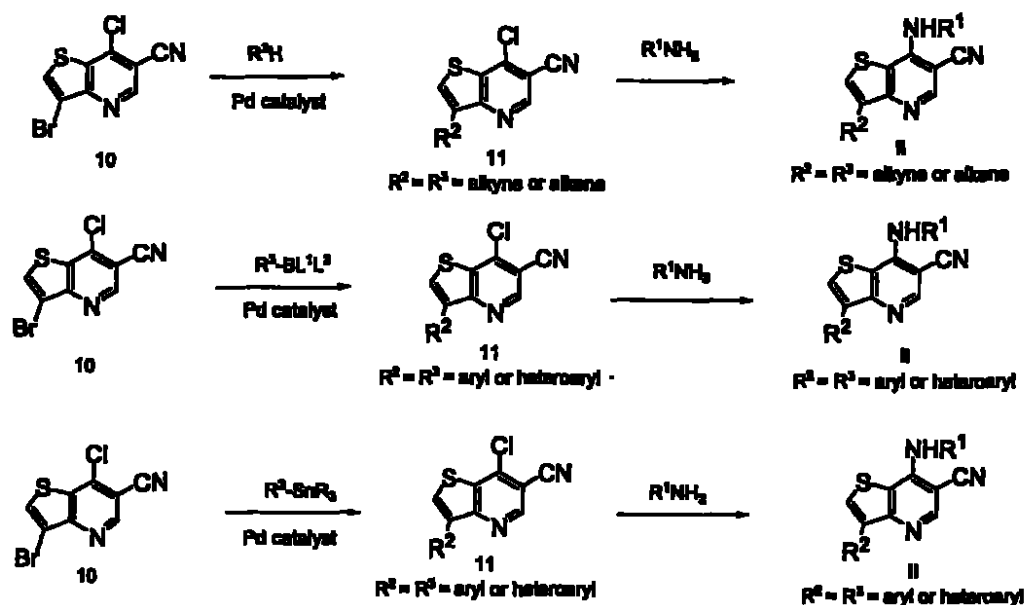
25 also formyl, carboxylate, alkyl and alkylamino among others. The aryl or heterocycle group of compound $R^3-BL^1L^2$ can also be fused to a second aryl or heterocycle group. For the addition of compounds of formula $R^3-BL^1L^2$ the preferred palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) in a solvent mixture that includes saturated aqueous sodium bicarbonate and ethylene glycol dimethyl ether. Addition

30 of a compound of formula R^1NH_2 to compounds of formula 11, optionally with the addition of pyridine hydrochloride in a solvent such as 2-ethoxyethanol at elevated temperatures of 110-130°C, or in the presence of sodium hydride in a solvent such as tetrahydrofuran at elevated temperatures of 60-70°C, or under palladium

catalyzed coupling conditions, including the use of tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) and (2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl, in a solvent such as ethylene glycol dimethyl ether at elevated temperatures such as 90°C provides compounds of Formula II.

- 5 Intermediates of formula 11 where R^2 is either aryl or heterocycle can also be prepared by reaction of intermediates of formula 10 with an aryl or heterocycle stannane compound of formula R^3-SnR_3 in the presence of a palladium catalyst. In compounds of formula R^3-SnR_3 the R group is a lower alkyl group such as butyl or methyl. The aryl or heterocycle group of compound R^3-SnR_3 can be substituted by
- 10 groups including aryl and heterocycle and also formyl, carboxylate, acetal, alkyl and alkylamino among others. The aryl or heterocycle group of compound R^3-SnR_3 can also be fused to a second aryl or heterocycle group. For the addition of compounds of formula R^3-SnR_3 the preferred palladium catalyst is bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride in a solvent such as dioxane. Addition
- 15 of a compound of formula R^1NH_2 to compounds of formula 11 optionally with the addition of pyridine hydrochloride in a solvent such as 2-ethoxyethanol at elevated temperatures of 110-130°C, or in the presence of sodium hydride in a solvent such as tetrahydrofuran at elevated temperatures of 60-70°C, or under palladium catalyzed coupling conditions, including the use of tris(dibenzylideneacetone)-
- 20 dipalladium(0) and (2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl, in a solvent such as ethylene glycol dimethyl ether at elevated temperatures such as 90°C provides compounds of Formula II.

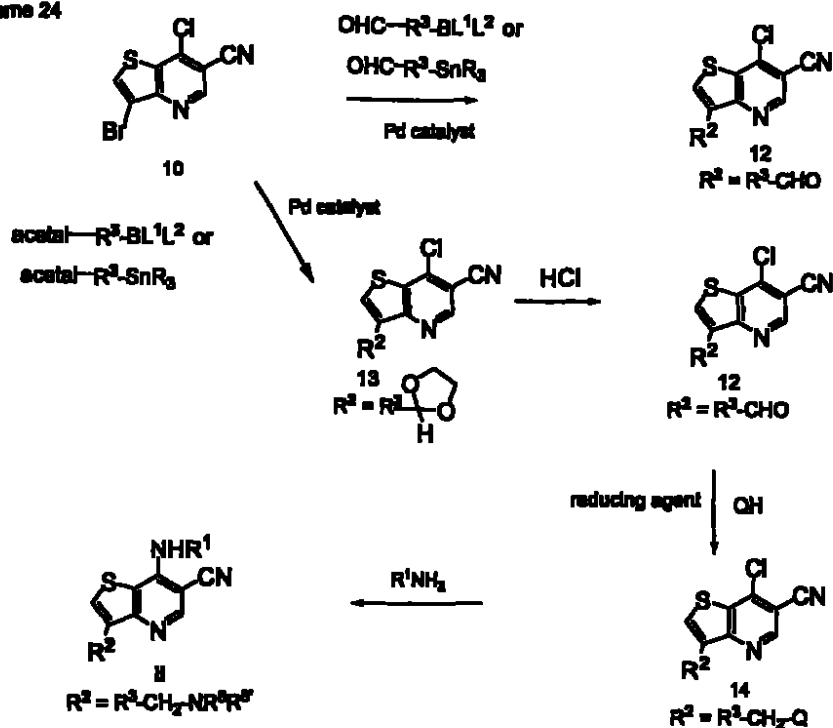
Scheme 23



Some additional routes to the compounds of the invention of Formula II are shown in Scheme 24. Intermediates of formula 12 where the group R^2 is R^3-CHO can be prepared by addition of boron or tin reagents that contain an aldehyde group.

- 5 They can also be prepared by hydrolysis of the acetal group of intermediates of formula 13 where the group R^2 is R^3 -acetal, preferably with aqueous hydrochloric acid in the presence of a cosolvent such as tetrahydrofuran. Intermediates of formula 12 can be converted to intermediates of formula 14 via reductive amination with an amine of formula QH and a reducing agent, preferably sodium triacetoxyborohydride, in a solvent system that includes dichloromethane and *N,N*-dimethylformamide or 1-methyl-2-pyrrolidinone, optionally in the presence of acetic acid.
- 10 Addition of a compound of formula R^1NH_2 to compounds of formula 13, optionally with the addition of pyridine hydrochloride in a solvent such as 2-ethoxyethanol at elevated temperatures of 110-130°C, or in the presence of sodium hydride in a solvent such as tetrahydrofuran at elevated temperatures of 60-70°C, or under palladium catalyzed coupling conditions, including the use of tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) and (2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)bi-phenyl, in a solvent such as ethylene glycol dimethyl ether at elevated temperatures such as 90°C provides compounds of Formula II.

Scheme 24



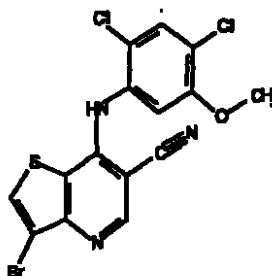
Evaluation of representative compounds of this invention in several standard pharmacological test procedures indicated that the compounds of this invention possess significant antiproliferative activity and are inhibitors of protein tyrosine kinases. Based on the activity shown in the standard pharmacological test procedures, the compounds of this invention are therefore useful as antineoplastic agents. In particular, these compounds are useful in treating, inhibiting the growth of, or eradicating neoplasms such as those of the breast, kidney, bladder, mouth, larynx, esophagus, stomach, colon, ovary, lung, pancreas, liver, prostate and/or skin.

- 10 In addition to having antineoplastic properties, the compounds of the present invention are expected to be useful in treating a variety of protein tyrosine kinase associated disorders including, but not limited to, osteoarthritis, restenosis, atherosclerosis, fibroplasia, angiofibromas, hemangiomas, diabetes, acute and chronic nephropathies, Kaposi's sarcoma, atheroma, neovascular glaucoma,
- 15 neovascularization associated with macular degeneration, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, transplant rejection, T-cell mediated hypersensitivity diseases, including gluten-sensitive enteropathy (Celiac disease), contact and delayed-type

- hypersensitivity, psoriasis, contact dermatitis, protection from ischemic or reperfusion injury such as that incurred during organ transplantation, stroke or myocardial infarction, transplantation tolerance induction, lupus, graft versus host disease, glomerulonephritis, serum sickness, respiratory and skin allergies, autoimmune
- 5 alopecia, pernicious anemia, Hashimoto's thyroiditis, autoimmune hyperthyroidism, Addison's disease, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, acute inflammatory responses (for example acute respiratory distress syndrome), Behcet's disease, atopic dermatitis, systemic sclerosis and/or eczema.

Example 1

- 10 3-Bromo-7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile



- To a suspension of sodium hydride (438 mg of a 80% dispersion in mineral oil, 10.96 mmol) in 60 mL of tetrahydrofuran is added 2,4-dichloro-5-methoxyaniline (2.10 g, 10.96 mmol). The mixture is heated at reflux for 1 hour and then cooled to room temperature and 1.50 g of a 1 to 2.4 mixture of 3-bromo-7-chlorothieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile and 3,7-dibromothieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile is added.
- 15 The reaction mixture is heated at reflux for 2 hours then cooled to room temperature and treated with saturated aqueous sodium chloride. The organic layer is separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate. The combined organic layers
- 20 are washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The residue is purified by flash column chromatography eluting with a gradient of ethyl acetate in hexane to provide 1.78 g of 3-bromo-7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile as a tan solid, mp 265-266°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 53.85 (s, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H),
- 25 8.72 (s, 1H), 9.93 (s, 1H); MS 427.9, 429.9, 431.8 (M+H)⁺.

WO 2005/113560

PCT/US2005/016150

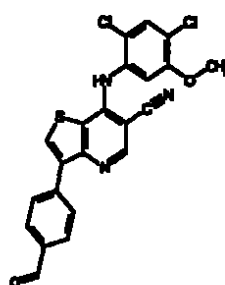
Analysis for $C_{16}H_8BrCl_2N_3OS$:

Calcd: C, 41.98; H, 1.88; N, 9.79.

Found: C, 41.87; H, 1.78; N, 9.64.

Example 2

5 7-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-(4-formylphenyl)thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile



A mixture of 3-bromo-7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile (1.67 g, 3.89 mmol), 4-formylphenyl boronic acid (1.17 g, 7.78 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (225 mg, 0.20 mmol) in 50 mL of ethylene glycol dimethyl ether and 42 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate is heated at reflux for 2 hours and then cooled to room temperature. The precipitate is collected by filtration washing with ethyl acetate and diethyl ether to provide 1.09 g of 7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-(4-formylphenyl)thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile as a tan solid, mp 268°C dec; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.87 (s, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); MS 454.0, 456.0 (M+H) $^{+}$; HRMS found:454.01716 (M+H) $^{+}$.

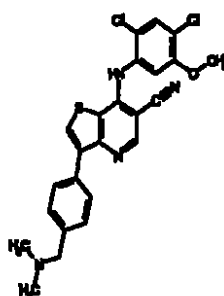
Analysis for $C_{22}H_{13}Cl_2N_3O_2S$:

20 Calcd: C, 58.16; H, 2.88; N, 9.25.

Found: C, 57.96; H, 2.57; N, 8.85.

Example 3

7-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-[4-
[(dimethylamino)methyl]phenyl]thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile



5 A mixture of 7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-(4-
formylphenyl)thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile (200 mg, 0.44 mmol) and 1.1 mL of
a 2 M solution of dimethylamine in tetrahydrofuran (2.20 mmol) in 5 mL of
dichloromethane and 1 mL of dimethylformamide is cooled to 0°C. Sodium
triacetoxyborohydride (560 mg, 2.64 mmol) is added in portions followed by 3 drops
10 of acetic acid. The resulting mixture is stirred at room temperature for 2.5 hours then
quenched by the addition of water. The mixture is partitioned between
dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic phase is
washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulfate, filtered
and concentrated in vacuo. The residue is purified by flash column chromatography
15 eluting with a gradient of methanol in dichloromethane to provide 147 mg (69%) of 7-
[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-[4-[(dimethylamino)methyl]phenyl]thieno
[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile as a white solid, mp 201-202°C; ¹H NMR (DMSO-d₆)
8.2.19 (s, 6H), 3.46 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.78 (s,
1H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.78 (s, 1H); MS 483.0, 485.0
20 (M+H)⁺; HRMS found: 483.08061 (M+H)⁺.

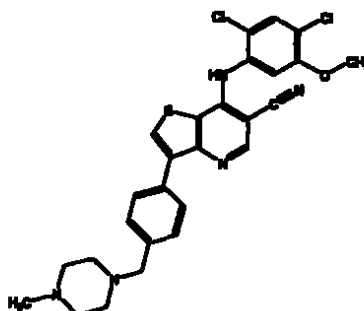
Analysis for C₂₄H₂₀Cl₂N₄OS - 0.8 H₂O:

Calcd: C, 57.90; H, 4.37; N, 11.25.

Found: C, 57.95; H, 3.98; N, 10.85.

Example 4

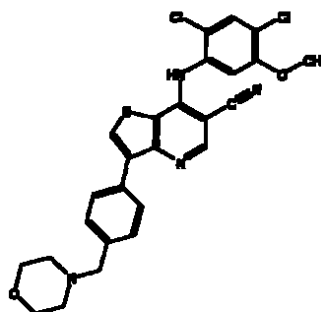
7-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile



5 MS 538.0, 540.0 (M+H)⁺; m.p. 197-198.

Example 5

7-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile



10 MS 525.0, 527.0 (M+H)⁺; m.p. 184-185.

The test procedures used and results obtained are shown below.

Anchorage Independent Src-transformed Fibroblast Proliferation Assay

Rat2 fibroblasts stably transformed with a plasmid containing a CMV promoter controlled v-Src/Hu c-Src fusion gene in which the catalytic domain of human c-Src was inserted in place of the v-Src catalytic domain in the v-Src gene are

15

used for the measurement of src dependent suspension growth. Ultra-low cluster plates (Costar # 3474) are seeded with 10,000 cells per well on Day 1. Compound is added in serial two-fold dilutions from 10 micromolar to 0.009 micromolar on Day 2 and MTS reagent (Promega) is added on Day 5 (100 microliters of MTS/medium mix + 100 microliters of medium already on the cells and the absorbance is measured at 490nm. The results are analyzed as follows to yield an IC_{50} for proliferation (micromolar units) as follows: %inhibition = (Abs490 nm sample - blank)/(Abs490 nm no compd control - blank) X 100%. The results obtained for representative compounds of this invention are listed in Table 3 below.

10 Anchorage Independent Lck-transformed Fibroblast Proliferation Assay

Rat2 fibroblasts stably transformed with a plasmid containing a CMV promoter controlled v-Src/Hu Lck fusion gene in which the catalytic domain of human Lck was inserted in place of the v-Src catalytic domain in the v-Src gene are used for the measurement of src dependent suspension growth. Ultra-low cluster plates (Costar # 3474) are seeded with 10,000 cells per well on Day 1. Compound is added in serial two-fold dilutions from 10 micromolar to 0.009 micromolar on Day 2 and MTS reagent (Promega) is added on Day 5 (100 microliters of MTS/medium mix + 100 microliters of medium already on the cells and the absorbance is measured at 490nm. The results are analyzed as follows to yield an IC_{50} for proliferation (micromolar units) as follows: %inhibition = (Abs490 nm sample - blank)/(Abs490 nm no compd control - blank) X 100%. The results obtained for representative compounds of this invention are listed in Table 3 below.

Src Kinase Assay

Recombinant human Src enzyme was obtained from PanVera (P3044). Biotinylated peptide corresponding to residues 6 – 20 of Cdk1 was used as a substrate (Biotin-KVEKIGEGTYGVVYK-COOH). Homogeneous fluorescence resonance energy transfer kinase assays were performed using the europium/APC detection format (LANCE, Perkin Elmer). Src enzyme (10 ng) was mixed with biotinylated peptide (final concentration 2 μ M), 50 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM $MgCl_2$, 20 ug/ml BSA, 0.001% Brij-35 (Sigma), 100 μ M ATP, 1% DMSO. The kinase reaction

was incubated for 70 min at 37°C. The reaction was stopped with EDTA at a final concentration of 30mM EDTA/25mM Hepes (pH 7.5)/10 µg/ml BSA. The mixture was combined with Eu-labeled anti-phosphotyrosine antibody PT66 (Perkin Elmer, AD0066) and Streptavidin Surelight-APC (Perkin Elmer, CR130-100) in 50 mM
5 Hepes (pH 7.5)/ 20 µg/ml BSA, and incubated for 30 min according to manufacturer's specifications. Fluorescence intensity at 665 nm was used to monitor the extent of the kinase reaction. Multiple entries for a given compound indicate that it was tested multiple times. The results obtained for representative compounds of this invention are listed in Table 3 below.

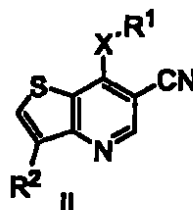
Table 3

Ex.	Src Enzyme IC ₅₀ (nM)	Src Cells IC ₅₀ (µM) or % Inhib at 10µM	Lck Cells IC ₅₀ (µM)
2	not tested	8.46, 8.58	>10 (n=2)
3	4350, 5040	4.52, 4.11	3.18, 4.24
4	>10,000 (n=2)	3.25, 1.99	3.54, 4.35
5	>10,000 (n=2)	61%, 45%	>10

10

CLAIMS:

1. A compound of Formula II



5 wherein:

X is -NH-, -NR⁴-, -O-, -S(O)_m-, or -NHCH₂-;

m is an integer of 0-2;

n is an integer of 1-5;

q is an integer of 0-5;

10 R¹ is a phenyl ring optionally substituted with one to four substituents selected from the group consisting of J, -NO₂, -CN, -N₃, -CHO, -CF₃, -OCF₃, R⁴, -OR⁴, -S(O)_mR⁴, -NR⁴R⁴, -NR⁴S(O)_mR⁴, -OR⁵OR⁴, -OR⁵NR⁴R⁴, -N(R⁴)R⁵OR⁴, -N(R⁴)R⁵NR⁴R⁴, -NR⁴C(O)R⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁴, -OC(O)R⁴, -OC(O)OR⁴, -OC(O)NR⁴R⁴, NR⁴C(O)R⁴, -NR⁴C(O)OR⁴, -NR⁴C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OR⁴, -R⁵NR⁴R⁴, -R⁵S(O)_mR⁴, -R⁵C(O)R⁴, -R⁵C(O)OR⁴, -R⁵C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OC(O)R⁴, -R⁵OC(O)OR⁴, -R⁵OC(O)NR⁴R⁴, -R⁵NR⁴C(O)R⁴, -R⁵NR⁴C(O)OR⁴, -R⁵NR⁴C(O)NR⁴R⁴, or YR⁷;

15 R² is R³, J, -C(O)XR³, or -CHO, wherein the R³ group is optionally substituted by at least one group selected from -C(O)XR³, -CHO, -C(O)Q, 1,3-dioxolane, R⁴, -(C(R⁵)₂)_qXR⁴, -(C(R⁵)₂)_qQ, -X(C(R⁵)₂)_mXR⁴, -X(C(R⁵)₂)_mQ, or -X(C(R⁵)₂)_qR⁴;

20 R³ is alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, aryl or heterocycle;

R^4 is H, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, or alkynyl of 2-6 carbon atoms;

R^5 is a divalent group comprising alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, or alkynyl of 2-6 carbon atoms;

5 R^6 is a divalent alkyl group of 2-6 carbon atoms;

R^7 is a cycloalkyl ring of 3-7 carbons, an aryl or heterocyclic ring, or an aryl or heterocyclic ring fused to one to three aryl or heterocyclic rings, wherein any of the aryl, cycloalkyl, or heterocyclic rings may be optionally substituted with one to four substituents selected from the group consisting of H, aryl, $-CH_2-$ aryl, $-NH-$ aryl, $-O-$ aryl, $-S(O)_m-$ aryl, J, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, R^4 , $-OR^4$, $-S(O)_mR^4$, $-NR^4R^4$, $-NR^4S(O)_mR^4$, $-OR^4OR^4$, $-OR^4NR^4R^4$, $-N(R^4)R^4OR^4$, $-N(R^4)R^4NR^4R^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^4R^4$, $-OC(O)R^4$, $-OC(O)OR^4$, $-OC(O)NR^4R^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)OR^4$, $-NR^4C(O)NR^4R^4$, $-R^4OR^4$, $-R^4NR^4R^4$, $-R^4S(O)_mR^4$, $-R^4C(O)R^4$, $-R^4C(O)OR^4$, $-R^4C(O)NR^4R^4$, $-R^4C(O)R^4$, $-R^4C(O)OR^4$, $-R^4C(O)NR^4R^4$, $-R^4OC(O)R^4$, $-R^4OC(O)OR^4$, $-R^4OC(O)NR^4R^4$, $-R^4NR^4C(O)R^4$, $-R^4NR^4C(O)OR^4$, or $-R^4NR^4C(O)NR^4R^4$;

10

15

R^8 is H, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, aryl or heterocycle;

R^9 is R^4 or F;

20 Y is $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, $-C(OH)H-$, $-X(C(R^8)_2)_q-$, $-(C(R^8)_2)_qX-$, $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$ or cycloalkyl of 3-10 carbon atoms;

25 Q is NZZ' wherein Z and Z' may be the same or different and may be H, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, aryl, or heterocycle, or

Z and Z' taken together with the nitrogen to which they are attached may form a heterocyclic ring which may have an additional heteroatom selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, optionally substituted with R^8 on a carbon or a

nitrogen, or on nitrogen by a group $-(C(R^6)_2)_nXR^8$, $-(C(R^6)_2)_nNZ^mZ^m$, or on carbon by a group $-(C(R^6)_2)_qXR^8$, $-(C(R^6)_2)_qNZ^mZ^m$;

Z^m and Z^m may be H, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, aryl, or heterocycle, or

- 5 Z^m and Z^m taken together with the nitrogen to which they are attached may form a heterocyclic ring which may contain an additional heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur; and

J is fluoro, chloro, bromo, or iodo;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

2. A compound according to claim 1 wherein XR^1 is $-NH-R^1$.

3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R^1 is a phenyl ring optionally substituted with one to four substituents selected from the group
15 consisting of J, or $-OR^4$.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R^4 is H or alkyl of 1-4 carbon atoms.

- 20 5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein R^2 is J or R^3 wherein R^3 is aryl or heterocycle and the R^3 group is optionally substituted by at least one group selected from $-C(O)XR^8$, $-CHO$, $-C(O)Q$, 1,3-dioxolane, $-R^8$, $-(C(R^6)_2)_qXR^8$, $-(C(R^6)_2)_qQ$, $-X(C(R^6)_2)_nXR^8$, $-X(C(R^6)_2)_nQ$, or $-X(C(R^6)_2)_qR^8$.

25

6. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein R^2 is J or R^3 , wherein R^3 is aryl or heterocycle and the R^3 group is optionally substituted by at least one group selected from -CHO, $-(C(R^3)_2)_qQ$, or R^6 .
- 5 7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein Q is NZZ' wherein Z and Z' may be the same or different and may be H, alkyl of 1 to 6 carbon atoms; or Z and Z' taken together with the nitrogen to which they are attached may form a heterocyclic ring which may have an additional heteroatom selected from nitrogen and oxygen, said ring may be substituted on nitrogen
10 by R^4 .
8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein R^5 is H, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, or aryl.
- 15 9. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein J is chloro or bromo.
10. A compound according to any one of claims 1 to 9 wherein R^6 is H.
- 20 11. A compound according to any one of claims 1 to 10 wherein q is 1.
12. A compound according to claim 1 wherein:
 XR^1 is $-NH-R^1$;
q is an integer of 0-5;

n is an integer of 1-5;

R¹ is a phenyl ring optionally substituted with one to four substituents selected from the group consisting of J or -OR⁴;

5 R² is J or R³ wherein the R³ group is optionally substituted by at least one group selected from -C(O)XR⁸, -CHO, -C(O)Q, 1,3-dioxolane, -R⁸, - (C(R⁸)₂)_qXR⁸, -(C(R⁸)₂)_qQ, -X(C(R⁸)₂)_nXR⁸, -X(C(R⁸)₂)_nQ, or -X(C(R⁸)₂)_qR⁸;

R³ is aryl or heterocycle;

R⁴ is H or alkyl of 1-6 carbon atoms;

10 R⁸ is H, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, aryl or heterocycle;

R⁹ is H;

Q is NZZ' wherein Z and Z' may be the same or different and may be H, or alkyl of 1 to 6 carbon atoms, or

15 Z and Z' taken together with the nitrogen to which they are attached may form a heterocyclic ring which may have an additional heteroatom selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, optionally substituted with R⁸ on a carbon or a nitrogen, or on nitrogen by a group -(C(R⁸)₂)_nXR⁸, -(C(R⁸)₂)_nNZ^{''}Z^{'''}, or on carbon by a group -(C(R⁸)₂)_qXR⁸, -(C(R⁸)₂)_qNZ^{''}Z^{'''};

20 Z^{''} and Z^{'''} may be H, alkyl of 1 to 6 carbon atoms alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, aryl, or heterocycle, or

Z^{''} and Z^{'''} taken together with the nitrogen to which they are attached may form a heterocyclic ring which may contain an additional heteroatom selected from nitrogen, oxygen or sulfur, and

J is chloro or bromo;

25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The compound according to claim 1 wherein:

XR^1 is $-NH-R^1$;

q is an integer of 0-5;

5 n is an integer of 1-5;

R^1 is a phenyl ring optionally substituted with one to four substituents selected from the group consisting of J or $-OR^4$;

R^2 is J or R^3 , wherein the R^3 group is optionally substituted by at least one group selected from $-CHO$, $-(C(R^8)_2)_qQ$, or R^8 ;

10 R^3 is aryl or heterocycle;

R^8 is H, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, aryl or heterocycle;

R^9 is H;

J is chloro or bromo;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

14. A compound according to claim 1 which is one of the following;

3-bromo-7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile;

20

7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-(4-formylphenyl)thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile;

7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-[4-[(dimethylamino)methyl]phenyl]thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile;

7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile; and

7-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-3-{4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl}thieno[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile,

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A method of treating or inhibiting a pathological condition or disorder consisting of an increase or activation in Src expression in a mammal comprising, providing to said mammal an effective amount of the compound
10 of any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. The method of claim 15 wherein the pathological condition or disorder is cancer.

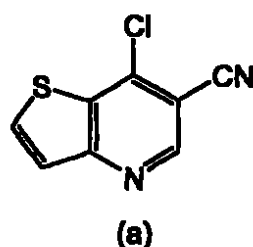
15 17. The method of claim 16 wherein the cancer is breast, colon, lung, pancreatic, liver and leukemia.

18. The method of claim 15 wherein the pathological condition or disorder is stroke or myocardial infarction.

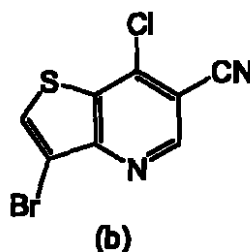
20

19. The method of claim 15 wherein the pathological condition or disorder is osteoporosis.

20. The method of claim 15 wherein the pathological condition or disorder is polycystic kidney disease.
21. The method of claim 15 wherein the pathological condition or disorder comprises autoimmune disease, rheumatoid arthritis, and transplant rejection.
22. The method of claim 15 wherein the pathological condition or disorder is neuropathic pain.
23. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1 to 14 and a pharmaceutically acceptable carrier.
24. A process for preparing a compound of Formula II as claimed in claim 1 comprising one of the following:
- a. reacting a compound of Formula (a) ;



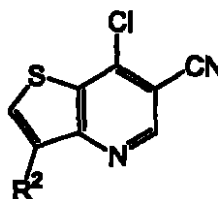
with N-bromosuccinimide to provide a compound of Formula (b);



and reacting the compound of Formula (b) with a compound of formula R^1XH to form a compound of Formula II wherein R^2 is bromine; or

- 5 b. reacting a compound of formula II wherein R^2 is Br with a compound of formula R^3-H , $R^3-BL^1L^2$, or R^3-SnR_3 , in the presence of a palladium catalyst optionally in a solvent system, to form a compound of formula II wherein Br is replaced by R^3 , or
- c. reacting a compound of formula

10



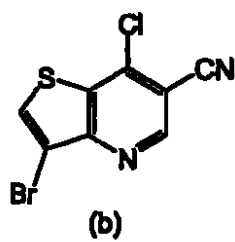
wherein R^2 is as defined in claim 1, with a compound of formula R^1NH_2 to obtain a compound of Formula II; or

- 15 d. converting a basic compound of formula II to a pharmaceutically acceptable acid addition salt and vice versa.

WO 2005/113560

PCT/US2005/016150

25. A compound having the structure:



TIENO [3,2-B] PIRIDINO-6-CARBONITRILOS COMO INHIBIDORES DE LA
PROTEÍNA QUINAZA

Esta solicitud se relaciona con tieno [3,2-b] piridino-6-carbonitrilos útiles como farmacéuticos, más particularmente con tieno [3,2-b] piridino-6-carbonitrilos 3-sustituídos, procesos para prepararlos y las composiciones farmacéuticas que los contienen. Los tieno [3,2-b] piridino-6-carbonitrilos 3-sustituídos son útiles como inhibidores de proteína quinaza particularmente para el tratamiento de cáncer, ataque, infarto del miocardio, dolor neuropático, osteoporosis, enfermedad policística del riñón, enfermedad autoinmune, artritis reumatoide, y rechazo de transplante.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION.

La invención se relaciona con compuestos que inhiben la actividad de las proteínas quinazas. Las proteínas quinazas son enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato del ATP a un residuo aminoácido tal como tiroxina, cerina, treonina o histidina en una proteína. La regulación de estas proteínas quinazas es esencial para el control de una amplia variedad de eventos celulares que incluyen la proliferación y la migración. Las proteínas quinazas específicas han estado implicadas en diversas condiciones que incluyen cáncer [Blume-Jensen, P., Nature, 411, 355(2001)] Traxler, P.M., Exp. Opin. Ther. Patents, 8, 1599 (1998); Bridges, A. J., Emerging Drugs, 3, 279 (1998); restenosis [Mattsson, E., Trens Cardiovascular Medicine 5, 200 (1995)]; athereoesclerosis [Raines, E.W., Bioessays, 18,

271 (1996)]; angiogenesis [Shauwver, L.K., Drug Discovery Today, 2,50 (1997); Folkman, J., Nature Medicine,1,27 (1995)] ataque [Paul, R., Nature Medicine 7,222 (2001)]; y osteoporosis [Óbice, J. Clin. Invest., 90, 1622 (1992)].

Las tiroxinas quinazas (TK) son una clase de las proteínas quinazas la familia principal de las proteínas citoplasmáticas TK es la familia Src que consiste de al menos ocho miembros (Src, Fyn, Lyn, Yes, Lck, Fgr, Hck, y Blk) que participa en una amplia variedad de sendas de señalización [Schwartzberg, P. L., Oncogene, 17, 1463 (1998)]. El miembro prototípico de esta familia de tirosina quinaza es el Src, que esta involucrado en proliferación y respuestas de migración en muchos tipos de célula [Sawyer, T., Expert Opin. Investig. Drugs, 10, 1327 (2001)]. La actividad Src se ha mostrado que se eleva en los tumores de mama, colon (~90%), pancreático (>90%) e hígado (>90%). La actividad Src grandemente incrementada se asocia con la metástasis (>90%) y la prognosis pobre. El mensaje Src contrasentido impide el crecimiento de las células tumorales del colon en ratones desnudos [Staley, C. A., Cell Growth Differentiation, 8,269(1997)], sugiriendo que los inhibidores Src podrían hacer más lento el crecimiento del tumor. Además de su papel en la proliferación de la célula el Src también actúa en sendas de respuesta de tensión incluyendo la respuesta hipoxia. Estudios de ratones desnudos con células de tumor de colon que expresan mensajes Src contrasentido han reducido la vascularización [Ellis, L. M., J. Biol. Chem., 273, 1052(1998)], que sugiere que los inhibidores de Src podrían ser anti angiogénicos así como también anti proliferativos.

El Src irrumpe la E-caderina asociada con las interacciones célula-célula [E. Avezienyte, Nature Cell Bio., 4,632 (2002)]. Un inhibidor Src de bajo peso molecular previene la irrupción reduciendo de esta manera la metástasis de célula cancerígena [Nam, J.S., Clinical Cancer Res., 8,2340 (2002)].

Los inhibidores Src pueden evitar el daño secundario que resulta del incremento mediado por VEGF en la permeabilidad vascular tal como se ve luego de ataque [Eliceiri, B. P., Mol. Cell., 4,915 (1999); Paul, R., Nat Med. 7,222 (2001)].

El bloque del Src evita la disociación del complejo que involucra Flk, VE-caderina y β -catenina con las mismas genéticas con las cuales este evita el VP/mediado por VEGF y cuenta para el requisito Src impermeabilidad mediada por VEGF y suministra una base para la inhibición Src como una opción terapéutica para pacientes con infarto agudo del miocardio [Weis, S., J. Clin. Invest, 113, 885 (2004)].

El Src también juega un papel en la osteoporosis. Los ratones trabajados con ingeniería genética para ser deficientes en producción de Src se encontraron que exhiben osteoporosis, la falla para reabsorber hueso [Soriano, P., Cell, 64, 693 (1991); Óbice, B, F., Clin., Invest., 90, 1622 (1992)]. Este defecto se caracteriza por la falta de actividad de osteoclastos. En razón a que los osteoclastos normalmente expresan altos niveles de Src como la inhibición de la actividad quinaza Src puede ser útil en el tratamiento de osteoporosis [Missbach, M., Bone, 24,437(1999)].

Los inhibidores del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) podrían suministrar tratamiento de error neuropático crónico [Urban, L. Drug Dev. Res., 54,159 (2002)]. La actividad de los receptores NMDA es regulada por las quinazas de la familia Src (SFK) (Yu, X, M., Proc . Nat. Acad. Sci., U.S.A., 96, 7697 (1999) y un inhibidor SFK de bajo peso molecular, PP2, disminuye la fosforilación de la seguridad NR2 del receptor NMDA [Guo W.J. Neuro., 22(14), 6208 (2002)]. Los inhibidores por lo tanto tienen potencial en el tratamiento del dolor neuropático.

Las tiroxinas quinazas (TK) se dividen en dos clases: la Tk no transmembrana y el receptor de factor de crecimiento de transmembrana Tk (RTK) [Blume-Jensen, P., Nature, 411,355 (2001)]. los factores de crecimiento, tal como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), se une al dominio extracelular de su RTK compañeros sobre la superficie de la célula que activa el RTK iniciando una cascada de transducción de señal que controla una amplia variedad de respuestas celulares que incluyen la proliferación y la migración. La sobre expresión del EGF y también de los miembros de la familia del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFr), que incluye EGF-r, erbB-2, erbB-3, y erbB-4, esta implicado en desarrollo y progresión del cáncer [Rusch, V., Cytokine Growth Factor Rev., 7, 133 (1996), Davies, D.E., Biochem, Pharmacol., 51, 1101 (1996) and Modjtahedi, E., Int. J. Oncol., 4,277 (1994)]. Específicamente, la sobreexpresión del producto de la quinaza receptora del oncogen erbB-2 ha estado asociada con canceres de mama y de ovario en humanos [Slamon, D.J., Science, 244, 707 (1989) and slamon, D. J., Science, 235,177 (1987)]. La sobrerregulación de la actividad de la quinaza

EGFr ha estado asociada con tumores epidermoides [Reiss, M., Cáncer Res., 51, 6254 (1991)]; tumores de mama [Macias, A., Anticáncer Res., 7, 459 (1987)]; y tumores que involucran otros órganos principales [Gullick, W.J., Brit. Med. Bull., 47,87 (1991)].

También es conocido que la tensoregulación de los receptores EGF son un factor en el crecimiento de los cistos epiteliales en la enfermedad descrita como enfermedad de riñón polিসистico [Du, J., AMER. J. Physiol., 269 (2 Pt 1), 487 (1995); Nauta, J., Pediatric Res., 37(6), 755 (1995); Gattone, V.H., Developmental Biology, 169(2), 504 (1995); Wilson, P.D., Eur. J. Cell Biol., 61(1), 131, (1993)]. Los compuestos de esta invención, que inhiben la función catalítica de los receptores EGF, son consecuentemente útiles para el tratamiento de la enfermedad.

Además del EGFr, existen otros varios RTK que incluyen FGFr, el receptor para factor de crecimiento de fibroblasto (FGF); flk-1, también conocido como KDR, y el flt-1, los receptores para factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); y PDGFr, el receptor para factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF). La formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogenesis, es esencial para el crecimiento del tumor. Dos inhibidores de angiogenesis naturales, la angiestatina y la endoestatina, inhiben dramáticamente el crecimiento de una variedad de tumores sólidos. [O'Reilly, M.S., Cell, 79,315 (1994); O'Reilly, M.S., Nature Medicine, 2,689 (19996); O'Reilly, M.S., Cell, 88,277 (1997)]. En razón a que el FGF y el VEGF son conocidos por estimular la angiogenesis, la inhibición de la

actividad quinaza de sus receptores debe bloquear los efectos angiogenicos de estos factores de crecimiento. Además el receptor de tiroxina quinaza tie-1 y tie-2 también juega un papel clave en la angiogenesis [Sato, T.N., Nature, 376,70 (1995)]. Los compuestos de la invención que inhiben la actividad quinaza del FGFr, flk-1, flt-1, tie-1 o tie-2 pueden inhibir el crecimiento tumoral mediante su efecto sobre la angiogenesis.

El PDGF es un factor de crecimiento potente y un quimiotrayente para las células de un músculo liso (SMC). El reestrechamiento de las arterias coronarias luego de angioplastia es debido en parte a la proliferación mejorada del SMC en respuesta a los niveles crecientes de PDGF. Por lo tanto, los compuestos que inhiben la actividad quinaza del PDGFr se pueden utilizar en el tratamiento de reestenosis. Además, en razón a que el PDGF y el PDGFr están sobreexpresados en varios tipos de gliomas humanos, las moléculas pequeñas capaces de suprimir la actividad PDGFr, tienen utilidad potencial como terapéuticos anticancerígenos [Nister, M., J. Biol. Chem. 266, 16755 (1991); Strawn, L.M., J. Biol. Chem. 269, 21215 (1994)].

Otros RTK que podrían potencialmente ser inhibidos por los compuestos de esta invención incluyen el receptor de factor estimulante de colonia, los receptores de factor de crecimiento de nervio (trk, trkB y trkC), el receptor de insulina, el receptor de factor de crecimiento similar a insulina, el receptor de factor de crecimiento de hepatocito y el receptor de célula hepática que produce eritropoietina (EPH).

Además de los RTK existe otra familia de TK denominada proteína citoplasmática o TK no receptora. La proteína citoplasmática TK tiene actividad quinaza intrínseca, esta presente en el citoplasma y núcleo, y participa en diversas sendas de señalización. Existe un gran número de TK no receptores que incluyen Abl, Jak, Fak, Syk, Zap-70 y Csk. Los inhibidores de equinaza Abl son útiles para el tratamiento de leucemia mieloide crónica como se evidencia en STI-571, comercializada como Gleevec [Kantarjian, H., N. Engl. J. Med., 346 (9), 645(2110)]. Los compuestos que son inhibidores dobles de Src y Abl pueden ser útiles para el tratamiento de leucemia mieloide crónica resistente a Gleevec (CML) [Warmuth, M., Current Pharm. Desing, 9,2043 (2003)].

Dos miembros de la proteína citoplasmática TKs, Ick y ZAP-70 son predominantemente expresados sobre células T y células asesinas naturales (NK). Los inhibidores de estas quinazas pueden suprimir el sistema inmune y por lo tanto tienen posible potencial terapéutico para tratar enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, la sepsis, y el rechazo por transplante [Kamens, J.S., Current Opin. Investig. Drugs, 2, 1213 (2001); Myers, M., Current Pharm. Desing, 3, 473 (1997)]. Un inhibidor Ick de bajo peso molecular es efectivo para prevenir el rechazo de aloinjerto [Waegell, W. Transplant. Proceed. 34, 1411 (2001)]. Además de los TKs, existen quinazas adicionales que incluyen aquellas que fosforilisan los residuos de serina y/o treonina sobre las proteínas. Una senda principal en la cascada de transducción de señal celular es la senda de quinaza de proteína activada por mitogeno (MAPK) que consiste de quinaza MAP (MAPKK),

que incluyen mek, y sus sustratos, las quinazas MAP (MAPK) que incluyen erk [Seeger, R., FASEB, 9 726 (1995)]. Cuando se activan mediante la fosforilación sobre dos residuos de serina por quinazas corriente arriba, tales como los miembros de la familia raf, el mek cataliza la fosforilación de la treonina y los residuos de tirosina sobre erk. El erk activado luego fosforiliza y activa ambos factores de transcripción en el núcleo y otros blancos celulares. La sobre expresión y/o sobreactivación del mek o erk está asociado con varios cánceres humanos [Sivaraman, V.S., J. Clin. Invest., 99, 1478 (1997)].

Como se menciona anteriormente, los miembros de la familia raf de quinazas fosforilizan los residuos de serinas sobre mek. Existen tres miembros de quinaza serina/treonina de la familia raf conocidos como a-raf, b-raf, y c-raf. Mientras las mutaciones en los genes raf son raras en los cánceres humanos, el c-raf se activa por el oncogen ras que esputado a un amplio número de tumores humanos. Por lo tanto la inhibición de la actividad quinaza del c-raf puede suministrar una vía para evitar el crecimiento del tumor mediado por ras [Campbell, S.L., Oncogene, 17, 1395 (1998)].

Las quinazas dependientes de ciclina (cdks), que incluyen cdc2/ciclina B, cdk2/ciclinaA, cdk2/ciclina E y cdk4/ciclina D, y otros, son quinazas serina/treonina que regulan la división celular en mamífero. La actividad creciente o la activación de estas quinazas está asociado con el desarrollo de tumores humanos [Garrett, M.D., Current Opin. Genetics Devel., 9, 104 (1999); Webster, K.R., Exp. Opin. Invest. Drugs, 7, 865 (1998)].

Las quinazas serina/trionina adicionales incluyen PDK1, SGK y las proteínas quinazas A, B, y C, conocidas como PKA o proteína quinaza dependiente de AMP cíclica, PKB (Akt), y PKC, de las cuales todas tres juegan papeles clave en sendas de transducción de señal responsables por oncogénesis [Glazer, R.I., Current Pharm, Design, 4(3), 277 (1998)]. Los compuestos capaces de inhibir la actividad quinaza de mek, erk, raf, cdc2/ciclina B, cdk2/ciclina A, cdk2/ciclina E, cdk4/ciclina D, PDK1, SGK, PKA, PKB (Akt) o PKC pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la proliferación celular anormal, tal como cáncer.

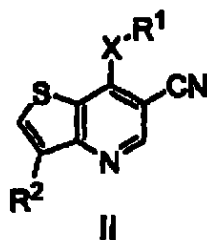
La quinaza serina/trionina UL97 es una proteína quinaza asociada a virion que se requiere para la aplicación de citomegalovirus humano [Wolf, D.G., Arch. Virology 143(6), 1223 (1998) and He, Z., J. Virology, 71, 405(1997)]. Los compuestos capaces de inhibir la actividad quinaza del UL97 pueden ser terapéuticos antivirales útiles. En razón a que ciertas bacterias requieren la acción de la quinaza histidina para la proliferación [Loomis, W. F., J. Cell Sci., 110, 1141 (1997)], los compuestos capaces de inhibir tal actividad de quinaza histidina pueden ser útiles como agentes antibacteriales.

Tieno[3,2-b]piridinas, tieno[2,3-b]piridinas y cierta piridina y derivados de pirimidina se han notado como inhibidores de quinaza. Estos compuestos difieren tanto en naturaleza y ubicación de los sustituyentes en varias posiciones cuando se comparan con los compuestos de esta invención. Nuestra WO 2004/048386 co-pendiente publicada el 10 de junio de 2004 (cuyos

contenidos se incorporan aquí en su totalidad) describe tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilos 2-sustituidos y tieno[2,3-b]piridina-5-carbonitrilos 2-sustituido como inhibidores de proteína quinaza.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención esta dirigida a los compuestos de Fórmula II



En donde:

X es -NH-, -NR⁴-, -O-, -S(O)_m-, o -NHCH₂-;

m es un entero de 0-2;

n es un entero de 2-5;

q es un entero de 0-5;

R¹ es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de J, -NO₂, -CN, -N₃, -CHO, -CF₃, -OCF₃, R⁴, -OR⁴, -S(O)_mR⁴, -NR⁴R⁴, -NR⁴S(O)_mR⁴, -OR⁶OR⁴, -OR⁶NR⁴R⁴, -N(R⁴)R⁶OR⁴, -N(R⁴)R⁶NR⁴R⁴, -NR⁴C(O)R⁴, -C(O)R⁴, -C(O)NR⁴R⁴, -OC(O)R⁴, -OC(O)OR⁴, -OC(O)NR⁴R⁴, NR⁴C(O)R⁴, -NR⁴C(O)OR⁴, -NR⁴C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OR⁴, -R⁵NR⁴R⁴, -R⁵S(O)_mR⁴, -R⁵C(O)R⁴, -R⁵C(O)OR⁴, -R⁵C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OC(O)R⁴, -R⁵OC(O)OR⁴, -R⁵OC(O)NR⁴R⁴, -R⁵NR⁴C(O)R⁴, -R⁵NR⁴C(O)OR⁴, -R⁵NR⁴C(O)NR⁴R⁴, o YR⁷;

R^2 es R^3 , J, $-C(O)XR^3$, o $-CHO$, en donde el grupo R^3 puede ser sustituido por uno o más grupos seleccionados de $-C(O)XR^8$, $-CHO$, $-C(O)Q$, 1,3-dioxolano, $-R^8$, $-(C(R^9)_2)_qXR^8$, $-(C(R^9)_2)_qQ$, $-X(C(R^9)_2)_nXR^8$, $-X(C(R^9)_2)_nQ$, o $-X(C(R^9)_2)_qR^8$;

R^3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, arilo o heterociclo;

R^4 es H, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, o alquino de 2-6 átomos de carbono;

R^5 es un grupo divalente que comprende alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, o alquino de 2-6 átomos de carbono;

R^6 es un grupo alquilo divalente de 2-6 átomos de carbono;

R^7 es un anillo cicloalquilo de 3-7 carbonos, un anillo arilo o anillo heterocíclico, o un arilo o anillo heterocíclico fusionado a uno a tres arilo o anillos heterocíclicos, en donde cualquiera del arilo, cicloalquilo, o anillos heterocíclicos pueden ser opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de H, -arilo, $-CH_2$ -arilo, -NH-arilo, -O-arilo, $-S(O)_m$ -arilo, J, $-NO_2$, $-CN$, N_3 , $-CHO$, $-CF_3$, $-OCF_3$, R^4 , $-OR^4$, $-S(O)_mR^4$, $-NR^4R^4$, $-NR^4S(O)_mR^4$, $-OR^6OR^4$, $-OR^6NR^4R^4$, $-N(R^4)R^6OR^4$, $-N(R^4)R^6NR^4R^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)NR^4R^4$, $-OC(O)R^4$, $-OC(O)OR^4$, $-OC(O)NR^4R^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)OR^4$, $-NR^4C(O)NR^4R^4$, $-R^5OR^4$, $R^5NR^4R^4$, $-R^5S(O)_mR^4$, $-R^5C(O)R^4$, $-R^5C(O)OR^4$, $-R^5C(O)NR^4R^4$, -

$R^5C(O)R^4$, $-R^5C(O)OR^4$, $-R^5C(O)NR^4R^4$, $-R^5OC(O)R^4$, $-R^5OC(O)OR^4$, $-R^5OC(O)NR^4R^4$, $-R^5NR^4C(O)R^4$, $-R^5NR^4C(O)OR^4$, o $-R^5NR^4C(O)NR^4R^4$;

R^8 es H, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, arilo o heterociclo;

R^9 es R^4 o F;

Y es $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, $-C(OH)H-$, $-X(C(R^9)_2)_q-$, $-(C(R^9)_2)_q-$, $-(C(R^9)_2)_qX-$, $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$ o cicloalquilo de 3-10 átomos de carbono;

Q es NZZ' en donde Z y Z' pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, arilo o heterociclo, o

Z y Z' tomados juntos con el nitrógeno al cual ellos están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y puede comprender morfolino, piperazina, piperidina, opcionalmente sustituida con $-R^8$ sobre un carbono o un nitrógeno o un nitrógeno por un grupo $-(C(R^9)_2)_nXR^8$, $-(C(R^9)_2)_nNZ''Z'''$, o sobre un carbono mediante un grupo $-(C(R^9)_2)_qXR^8$, $-(C(R^9)_2)_qNZ''Z'''$;

Z''' y Z'' pueden ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, arilo, o heterociclo, o

Z'' y Z''' tomados juntos con el nitrógeno al cual ellos están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

J es flúor, cloro, bromo, o yodo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades, XR^1 es $-NH-R^1$.

R^1 puede ser, por ejemplo, un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de J, o $-OR^4$, en donde R^4 puede ser, por ejemplo, H o alquilo de 1-4 átomos de carbono.

R^2 puede ser J o R^3 en donde R^3 es arilo o heterociclo y el grupo R^3 es opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado de $-C(O)XR^8$, $-CHO$, $-C(O)Q$, 1,3-dioxolano, R^8 , $-(C(R^9)_2)_qQ$, $-X-(C(R^9)_2)_nXR^8$, $-X(C(R^9)_2)_nQ$, o $-X(C(R^9)_2)_qR^8$. En algunas modalidades R^2 puede ser J o R^3 en donde R^3 es arilo o heterociclo y el grupo R^3 es opcionalmente sustituido por o al menos un grupo seleccionado de $-CHO$, $-(C(R^9)_2)_qQ$, o R^8 .

Q puede ser NZZ' en donde Z y Z' pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

Z y Z' tomados juntos con el nitrógeno al cual ellos están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno, dicho anillo puede ser sustituido sobre nitrógeno por R⁴.

R⁶ puede ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo o heterociclo. J puede ser cloro o bromo. En algunas modalidades, R⁹ es H. Ciertas modalidades incluyen compuestos en donde q es 1.

Los compuestos de la invención incluyen:

3-bromo-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo,

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-(4-formilfenil) tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo,

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-{4-[(dimetilamino)metil]fenil} tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo,

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-{4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]fenil} tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo,

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-{4-(morfolin-4-ilmetil)fenil} tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo,

y sales farmacéuticamente aceptables de estas.

Para los propósitos de esta invención un heterociclo o anillo heterocíclico es un sistema de anillo aromático de 3-14

miembros o heterocíclico no aromático de uno a tres anillos fusionados que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de S, N, y O. Cada anillo del sistema de anillo puede ser completamente insaturado, parcialmente saturado, o completamente saturado. Las porciones heterociclo incluyen, pero no están limitadas a, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, 1,3,5-triazina, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-S-óxido, tiomorfolino-S,S-dióxido, piperidina, piperazina, pirrolidina, aciridona, oxirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, 1,2-pirano, 1,4-pirano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano, isoindeno, indol, 2,3-dihidroindol, 2-indazol, isoindazol, quinolina, isoquinolina, tetrahydroquinolina, benzofurano, bezotiofeno, benzimidazol, benzotriazol, benzotiazol, benzoxazol, benzisoxazol, 1,2-benzopirano, cinolina, eftalacina, quinazolina, 1,8-naftiridina, pirido[3,2-b]piridina, pirido[3,4-b]piridina, pirido[4,3-b]piridina, pirido[2,3-b]piridina, purina, y teridina. El heterociclo se puede oxidar sobre un átomo de nitrógeno para suministrar el correspondiente N-óxido, tal como piridina-N-óxido o quinolina-N-óxido. El heterociclo puede también ser oxidado sobre un átomo de nitrógeno tri-sustituido para suministrar el correspondiente N-óxido, tal como N-etilpiperazina-N-óxido. El heterociclo puede contener un grupo carbonilo sobre uno de los átomos de carbono, tal como pirrolidinona, 1,3,4-oxadiazol-2-ona, o 2-indanona. El heterociclo puede ser opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra sustituido con sustituyentes seleccionados de, pero no limitados a, el grupo que consiste de alquilo, acilo,

alcoxicarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, ciano, halógeno, hidroxí, o nitro.

Para los propósitos de esta invención el término "arilo" se define como una porción de hidrocarburo aromático y puede ser sustituido o no sustituido y puede contener por ejemplo, 6-14 átomos de carbono y tener uno a tres anillos. Uno o más anillos del sistema de anillos pueden ser parcialmente saturados o completamente saturados. Un arilo se puede seleccionar de pero no se limita a fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tereahidronaftilo, indano, indeno o bifenilo y puede ser opcionalmente mono-, di-, tri-, o tetra-sustituido con sustituyentes seleccionados de, pero no limitados a, el grupo que consiste de alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, ciano, halógeno, hidroxí, o nitro.

Para los propósitos de esta invención "alquilo" incluye tanto porciones alquilo rectas como ramificadas, preferiblemente de 1-6 átomos e incluye iso-propilo, n-butilo y similares.

Para los propósitos de esta invención el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos alicíclicos de 3-7 átomos de carbono e incluyen un carbociclo simple así como también un carbociclo que contiene un sustituyente alquilo, por ejemplo, ciclopropilo, cicloexilo, adamantilo y similares.

Para los propósitos de esta invención "alquenilo" se define como un radical de hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono e incluye tanto cadenas de

carbono rectas como ramificadas de 2-6 átomos en todos los isómeros configuracionales posibles, por ejemplo, *cis* y *trans*, e incluye etenilo, 3-hexen-1-ilo y similares.

Para los propósitos de esta invención "alquinilo" incluye tanto cadena de carbono recta como ramificada de 2-6 átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono e incluye propenilo y similares.

En una modalidad de esta invención los grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo se pueden sustituir con sustituyentes que incluyen, pero no están limitados a, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, hidroxilo, halógeno, alcoxi, tioalquilo, carboxi, alcóxicarbonilo y acilo.

Para los propósitos de esta invención "alcoxi" comprende un grupo de 1-6 átomos de carbono que tiene un grupo alquilo unido a un átomo de oxígeno e incluye metoxi, t-butoxi y también incluye poliéteres tales como $-O-(CH_2)_2 OCH_3$. Un grupo tioalquilo de 1-6 átomos de carbono se define como un grupo alquilo unido a un átomo de azufre e incluye metiltio y similares. Un grupo carboxi se define como $-C(O)OH$, y un grupo alcóxicarbonilo se define como $-C(O)OR$ donde R es un grupo de 1-6 átomos de carbono e incluye metoxycarbonilo, aliloxycarbonilo y similares. Un grupo acilo se define como un grupo $-C(O)R$ donde R es un alifático (por ejemplo, alquilo) o un radical arilo e incluye acetilo, trifluoracetilo, benzoilo y similares.

Los compuestos de esta invención pueden incluir un "grupo divalente" definido aquí como un grupo enlazante, por ejemplo, -CH₂CH₂-.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétrico y pueden dar origen así a esteroisómeros tales como enantiómeros y diastereómeros. Aunque se muestran sin respecto a la estereo química en la Fórmula II, la presente invención incluye todos los estereo isómeros individuales posibles; así como también las mezclas racémicas y otras mezclas de los estereo isómeros R y S (las mezclas escalénicas que son mezclas de cantidades desiguales de enantiómeros) y sales farmacéuticamente aceptables de éstas. Se debe notar que los estereo isómeros de la invención que tienen la misma configuración relativa en el centro quiral pueden sin embargo, tener diferentes designaciones R y S dependiendo de la sustitución en el centro quiral indicado. Algunos de los compuestos de esta invención pueden contener uno o más dobles enlaces; en tales casos, los compuestos de esta invención incluyen cada uno de los isómeros configuracionales posibles así como también las mezclas de estos isómeros.

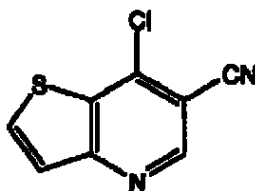
Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula II con una porción ácida se pueden formar de bases orgánicas e inorgánicas. Los ejemplos incluyen álcalis (por ejemplo, N-tetrabutylamonio). De manera similar, cuando un compuesto de esta invención contiene una porción básica, las sales se pueden formar de ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, las sales se pueden formar de ácido acético, propiónico,

láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, camforsulfónico, y ácidos similares conocidos.

Esta invención incluye un método para tratar o inhibir una condición o desorden patológico en un mamífero que comprende, suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. La condición o desorden patológico se indica por un incremento en la expresión Src. Ejemplos de condiciones o trastornos patológicos incluyen, pero no están limitados a, cáncer, ataque, infarto del miocardio, osteoporosis, enfermedad poliquística del riñón, enfermedad auto inmune, artritis reumatoide, y rechazo de transplante, y dolor neuropático. El cáncer se puede encontrar por ejemplo, en mama, colon, pulmón, páncreas, e hígado.

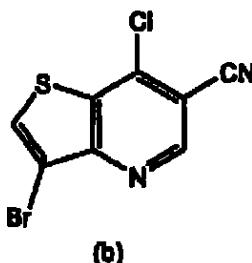
Esta invención incluye un proceso para preparar un compuesto de Fórmula II que comprende:

- a. Tratar con N-bromosuccinimida un compuesto de Fórmula (a);



(a)

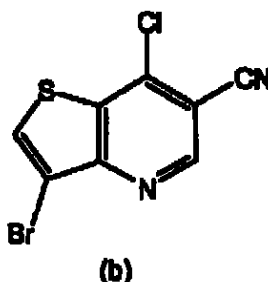
Para suministrar un compuesto de Fórmula (b);



b. Agregar a un compuesto de fórmula R^1XH al compuesto de Fórmula (b) para formar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 es bromo; y

c. Tratar el compuesto producido en la etapa (b) con un compuesto que comprende la fórmula R^3-H , $R^3-BL^1L^2$, o R^3SnR_3 , en la presencia de un catalizador de paladio opcionalmente en un sistema de solvente, para formar un compuesto de Fórmula II en donde Br es reemplazado por R^3 .

Esta invención también incluye un compuesto que tiene la estructura:



Los términos usados en esta especificación generalmente tienen sus significados ordinarios en la técnica, dentro del contexto de la invención, y en el contexto específico en donde cada término es usado. Ciertos términos se discuten más adelante,

o en otras partes en la especificación, para suministrar guía adicional al practicante en la descripción de los compuestos, composiciones y métodos de la invención y como hacerlos y usarlos. Más aun, se podrá apreciar que la misma cosa puede ser dicha en más de una manera. Consecuentemente, el lenguaje y los sinónimos alternativos pueden ser usados para uno o más de los términos discutidos aquí tampoco es esencial cualquier significado especial que deba ser colocado en un término que es elaborado discutido aquí. El uso de ejemplos en cualquier parte de esta especificación, incluyendo los ejemplos de cualesquier términos discutidos aquí, es solamente ilustrativo, y de ninguna manera limita el alcance y significado de la invención o de cualquier término ejemplificado. Similarmente, la invención no esta limitada a los ejemplos presentados.

En adición a las utilidades, se describen aquí algunos de los compuestos de esta invención que son intermedios útiles para la preparación de otros compuestos de esta invención.

A lo largo de esta solicitud las estructuras son presentadas con nombres químicos. En donde cualquier duda surja en cuanto a la nomenclatura la estructura prevalece.

Los siguientes detalles experimentales se establecen para ayudar al entendimiento de la invención, y no tienen el propósito, y tampoco deben ser tomados como limitativos de ninguna manera de la invención establecida en las reivindicaciones que siguen después.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuesto de esta invención fueron preparados de acuerdo con los siguientes esquemas: (1) materiales de partida disponibles comercialmente, (2) materiales de partida conocidos que pueden ser preparados según se describió en los procedimientos de la literatura, o (3) de nuevos intermedios descritos en los sistemas y procedimientos experimentales. Los isómeros ópticamente activos pueden ser preparados, por ejemplo, resolviendo derivados racémicos o por síntesis asimétrica. La resolución puede llevarse a cabo por métodos conocidos para aquellos basados en la técnica tal como en la presencia de un agente de resolución, por cromatografía, o combinaciones de ellos.

Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente apropiado a los reactivos y materiales empleados y adecuado para la transformación que se está efectuando. Se entiende por aquellos basados en la técnica de síntesis orgánica que las diversas funcionalidades presentes en las moléculas deben ser consistentes con las transformaciones químicas propuestas. Esto puede requerir juicio en cuanto al orden de las etapas sintéticas, los grupos de protección, si es requerido, y las condiciones de desprotección. Los sustituyentes o los materiales de partida pueden ser incompatibles con alguna de las condiciones de reacción. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes por aquellos basados en la técnica. Las reacciones se corren bajo atmósferas inertes en donde sean apropiadas.

La preparación de los compuestos e intermedios de esta invención comprendidos por la fórmula II se describen como sigue.

Como se muestra en el esquema 20, la decarboxilación de 3-amino-2-tiofenecarboxilato de fórmula 1 con N-metilpiperazina en N-metilpirrolidinona suministra 3-aminotiofenos de fórmula 2. Esta decarboxilación también puede ser llevada a cabo en una base tal como hidróxido de sodio acuoso a temperaturas elevadas. La adición de etil (etoximetileno) cianoacetato de etilo a los compuestos de fórmula 2, en un disolvente tal como el tolueno, suministra el propenoato intermedio. La cilización térmica de estos propionatos intermedios en un sistema de disolvente tal como bifenil y el difenil éter resulta en 7-oxo-4,7-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilos de fórmula 3. Los compuestos de fórmula 3 también pueden ser preparados por la vía alterna ilustrada en el esquema 20. El tratamiento de 3-amino-2-tiofenecarboxilatos de fórmula 1 con el dimetilacetal de dimetilformamida suministra amidinas de fórmula 4. La adición de estas amidinas al anión de acetonitrilo, generado a baja temperatura, preferiblemente -78°C por la acción de n-butil litio en acetonitrilo, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, suministra 7-oxo-4,7-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilos de fórmula 3.

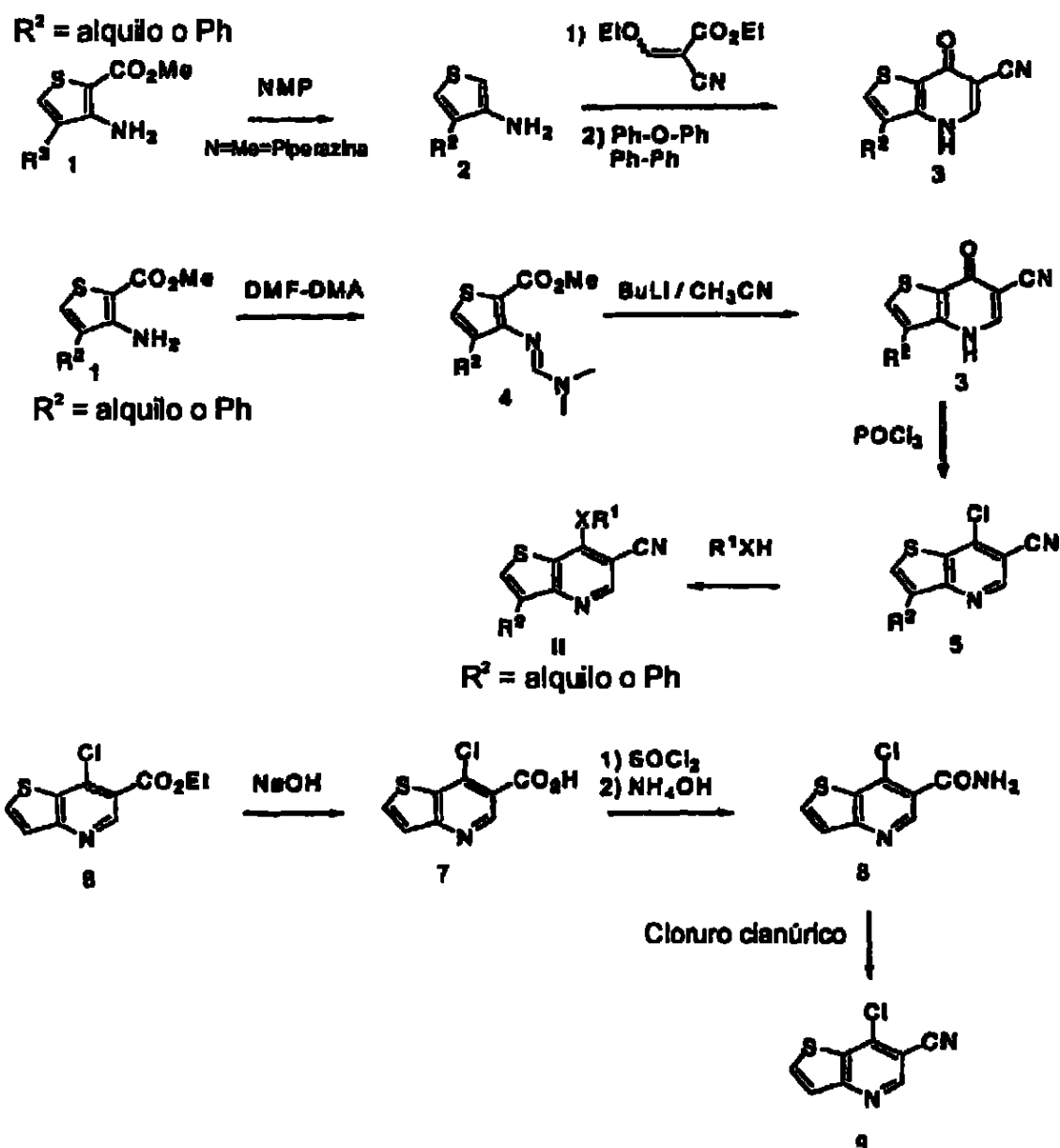
El tratamiento de los compuestos de fórmula 3 con un agente de clorado, preferiblemente oxiclорuro fosforoso, suministra los compuestos de fórmula 5. La adición de un compuesto de fórmula R^1XH , en donde X es NH o NR^4 , a los compuesto de fórmula 5, en la

presencia de clorhidrato de piridina en un disolvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en la presencia del hidruro de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a elevadas temperatura de 60-70°C, suministra compuesto de fórmula II de la invención en donde X es NH o NR⁴. Alternativamente la adición de un compuesto de fórmula R¹XH, en donde X es NH o NR⁴, a un compuesto de fórmula 5 en la presencia de un catalizador de paladio tal como tres(dibenzilidenoacetona)-dipaladio (O) y un ligando tal como 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, y fosfato de potasio en un disolvente tal como etileno glicol dimetil éter a temperaturas elevadas preferencialmente de 90°C suministra compuesto de fórmula II de la invención donde X es NH o NR⁴. La adición de un compuesto de fórmula R¹XH, en donde X es O, a compuestos de fórmula 5, opcionalmente con la adición de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como trimetilformamida a temperatura elevada, suministra compuesto de fórmula II de la invención en donde X es O. la adición de un compuesto de fórmula R¹XH, en donde X es S, a compuestos de fórmula 5, en un disolvente tal como dimetilformamida, suministra compuesto de Fórmula II de la invención en donde X es S. La adición de un compuesto de fórmula R¹XH, en donde X es NHCH², a compuestos de fórmula 5, opcionalmente con la adición de una base tal como N,N-diisopropilamina en un disolvente tal como 2-etoxietanol a temperatura elevada, suministra compuestos de Fórmula II de la invención en donde X es NHCH².

Alternativamente, el grupo etilo de 6, 7-clorotieno[3,2-b]piridina-6-carboxilato de etilo [Thompson, M.; Forbes, I. F. EP

126970] es hidrolizado al ácido 6-carboxílico 7 correspondiente con hidróxido de sodio en un codisolvente tal como etanol a temperatura elevada. El análogo de 6-carboxamida 8 correspondiente es preparado por el tratamiento de 7 con un reactivo tal como cloruro de tionilo o alternativamente N,N-carbonildiimidazol y similares, seguido por la adición de hidróxido de amonio acuoso o alternativamente gas de amoníaco. La deshidratación de 8 con un reactivo tal como cloruro cianurico suministra el intermedio 7-clorotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo 9.

Esquema 20



El esquema 21 ilustra una vía para la preparación de compuestos de la invención de Fórmula II en donde R^2 es bromo. El tratamiento de 9 con N-bromosuccinimida a temperatura elevada, preferiblemente a alrededor de 40-90°C, en un disolvente tal como dimetilformamida o ácido acético suministra 10. La adición de un compuesto de fórmula R^1XH , en donde X es NH o NR^4 , a compuestos de fórmula 10, en la presencia de clorhidrato de piridina en un disolvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en la presencia de hidruro de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, suministra compuestos de Fórmula II de la invención en donde X es NH o NR^4 y R^2 es Br. Alternativamente la adición de un compuesto de fórmula R^1XH , en donde X es NH o NR^4 , a un compuesto de fórmula 10 en la presencia un catalizador de paladio tal como tris(dibenzilideneacetona)-dipaladio(0) y un ligando tal como 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, y fosfato de potasio en un disolvente tal como etilenglicol dimetil éter a elevadas temperaturas de preferencialmente 90°C suministra compuestos de fórmula II de la invención en donde X es NH o NR^4 y R^2 es Br. La adición de un compuesto de fórmula R^1XH , en donde X es O, a los compuestos de fórmula 10, opcionalmente con la adición de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida a temperatura elevada, suministra compuesto de Fórmula II de la invención en donde X es O y R^2 es Br. La adición de un compuesto de fórmula R^1XH , en donde X es S, a compuestos de fórmula 10, en un disolvente tal como dimetilformamida, suministra compuestos de Fórmula II de la invención en donde X es S y R^2 es Br. La adición de un compuesto de fórmula R^1XH , en donde X es $NHCH^2$, a compuesto de fórmula 10,

opcionalmente con la adición de una base tal como N,N-diisopropilamina en un disolvente tal como 2-etoxietanol a temperatura elevada, suministra compuestos de Fórmula II de la invención en donde X es NHCH^2 y R^2 es Br.

Los compuestos de la invención de de Fórmula II en donde R^2 es un alquenilo, alquinilo, heterociclo o un grupo arilo pueden ser preparados como se ilustra el esquema 21 a partir de compuestos de fórmula II en donde R^2 es Br. El tratamiento de compuestos de Fórmula II donde R^2 es Br con un alquenilo o alquinilo de fórmula $\text{R}^3\text{-H}$ en la presencia de un catalizador de paladio suministra compuestos de de fórmula II en donde R^2 es o un grupo alquenilo o un grupo alquinilo. Este grupo alquenilo o alquinilo puede ser sustituido por un grupo que incluyen arilo y heterociclo y también alquilo y alquiloamino entre otros.

Para la adición de alquenos de fórmula $\text{R}^3\text{-H}$ el catalizador de paladio preferido es acetato de paladio en la presencia de un ligando, preferiblemente tri-*o*-tolilfosfina, en un sistema disolvente que incluye trietilamina o preferiblemente una mezcla de trietilamina y N,N-dimetilformamida. Para la adición de alquenos de fórmula $\text{R}^3\text{-H}$ el catalizador de paladio preferido es tetrakis(trifonilfosfina)paladio (0) junto con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en una mezcla disolvente que incluye trietilamina y benceno.

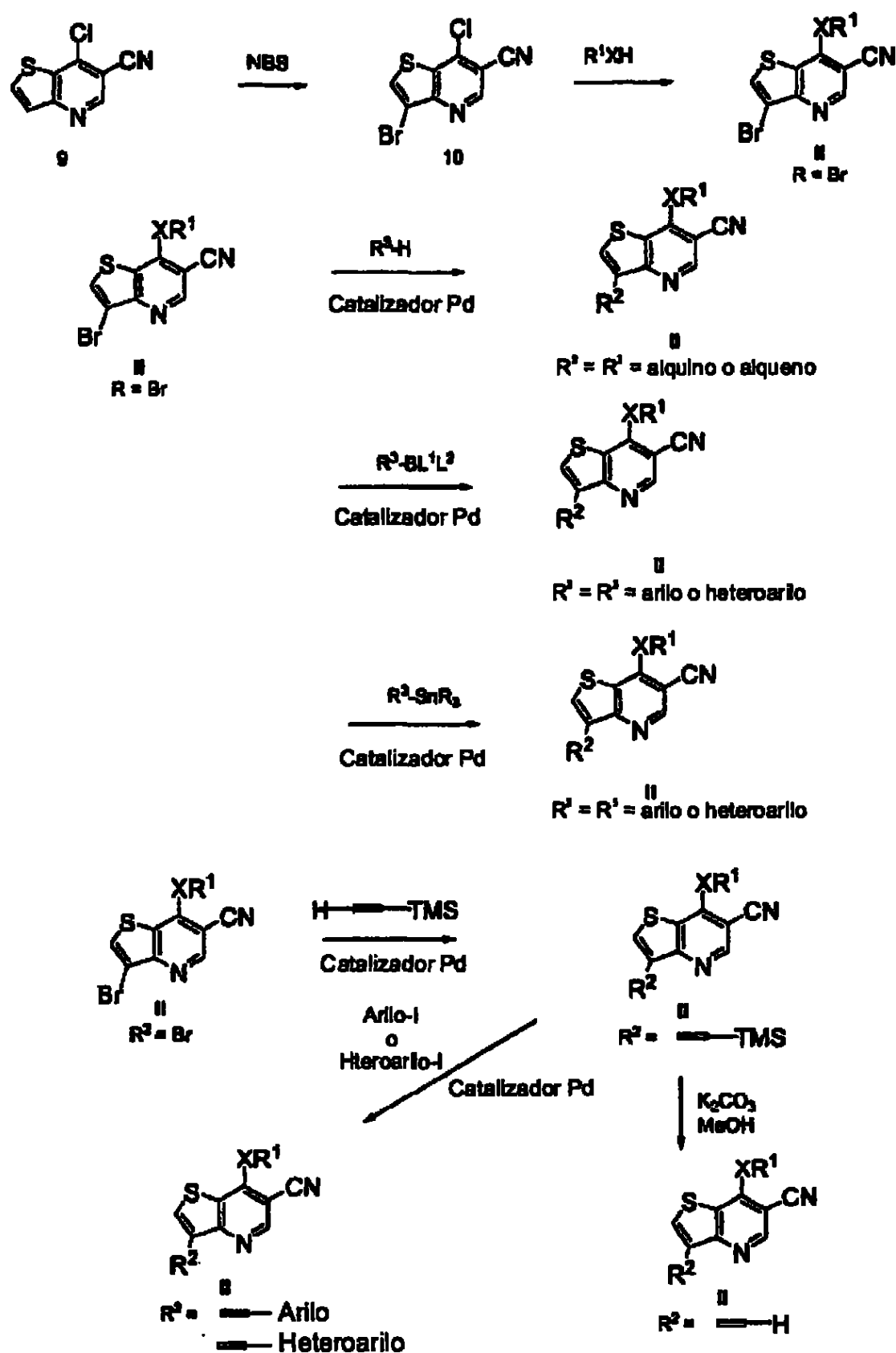
El tratamiento de compuestos del Fórmula II en donde R^2 es Br con un compuesto de organoboro de arilo heterociclo de fórmula $\text{R}^3\text{-BL}^1\text{L}^2$ en la presencia de un catalizador de paladio suministra

compuestos de Fórmula II en donde R^2 es o un arilo o un grupo heterociclo. En los compuestos fórmula $R^3-BL^1L^2$, los grupos L^1L^2 representan ligandos e influyen tales grupos tales como alcoxi inferior o preferiblemente hidroxil. El grupo arilo o heterociclo del compuesto $R^3-BL^1L^2$ puede ser sustituido por grupos que incluye arilo o heterociclo y también formilo, carboxilato, alquilo y alquiloamino entre otros. El grupo arilo o heterociclo del compuesto $R^3-BL^1L^2$ también puede ser fusionado a un segundo grupo arilo o heterociclo. Para la adición de compuestos de fórmula $R^3-BL^1L^2$ el catalizador de paladio preferido es el tetrakis(trifonilfosfina)paladio (0) en una mezcla disolvente que incluye bicarbonato de sodio acuoso saturado y etilenglicol dimetil éter.

Los compuesto de Fórmula II en donde R^2 es o a arilo o heterociclo también pueden ser preparados por reacción de un compuesto de Fórmula II en donde R^2 es Br con un compuesto de estanano de arilo o heterociclo de fórmula R^3-SnR^3 en la presencia de un catalizador de paladio. En los compuestos de R^3-SnR^3 el grupo R es un grupo alquilo inferior tal como butilo o metilo. El grupo arilo o heterociclo del compuesto R^3-SnR^3 puede ser sustituido por los grupos que incluyen arilo y heterociclo y también formilo, carboxilato, acetal, alquilo y alquiloamino entre otros. El grupo arilo o heterociclo del compuesto R^3-SnR^3 puede también estar fusionado con un segundo grupo arilo o heterociclo. Para la adición de compuestos de fórmula R^3-SnR^3 el catalizador de paladio preferido es el cloruro bis(trifonilfosfina)paladio (II) en un disolvente tal como dioxano.

Los compuestos de Fórmula II en donde R^2 es como un grupo alquinilo pueden ser preparados por la vía alternativa mostrada en el esquema 21. El tratamiento de un compuesto puesto de Fórmula II, en donde R^2 es Br con (trimetilsilil)acetileno en la presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente tetrakis(trifonilfosfina)paladio(0), con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (1) en un sistema disolvente tal como trietilamina y benceno, suministra compuestos de Fórmula II en donde R^2 es un grupo 2-(trimetilsilil)etinil. La reacción de los compuestos de Fórmula II en donde R^2 es un 2-(trimetilsilil)etinilo con un arilyodo o heterocicloyodo en la presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente cloruro de bis(trifonilfosfina)paladio (II), en la presencia de de trifonilfosfina, carbonato de potasio y yoduro de cobre (1), en una mezcla de disolvente de tetrahidrofurano y metanol, suministra compuestos de Fórmula II en donde R^2 es un grupo 2-(aril)etinil o un grupo 2-(heterociclo)etinil. En adición el grupo 2-(trimetilsilil)etinil puede ser dividido por tratamiento con carbonato de potasio en metanol para suministrar compuesto de Fórmula II en donde R^2 es un grupo etinil.

Esquema 21



Algunas vías adicionales a los compuestos de la invención de Fórmula II se muestran en el esquema 22. Los compuestos de Fórmula II en donde el grupo R^2 es R^3-CHO pueden ser convertidos

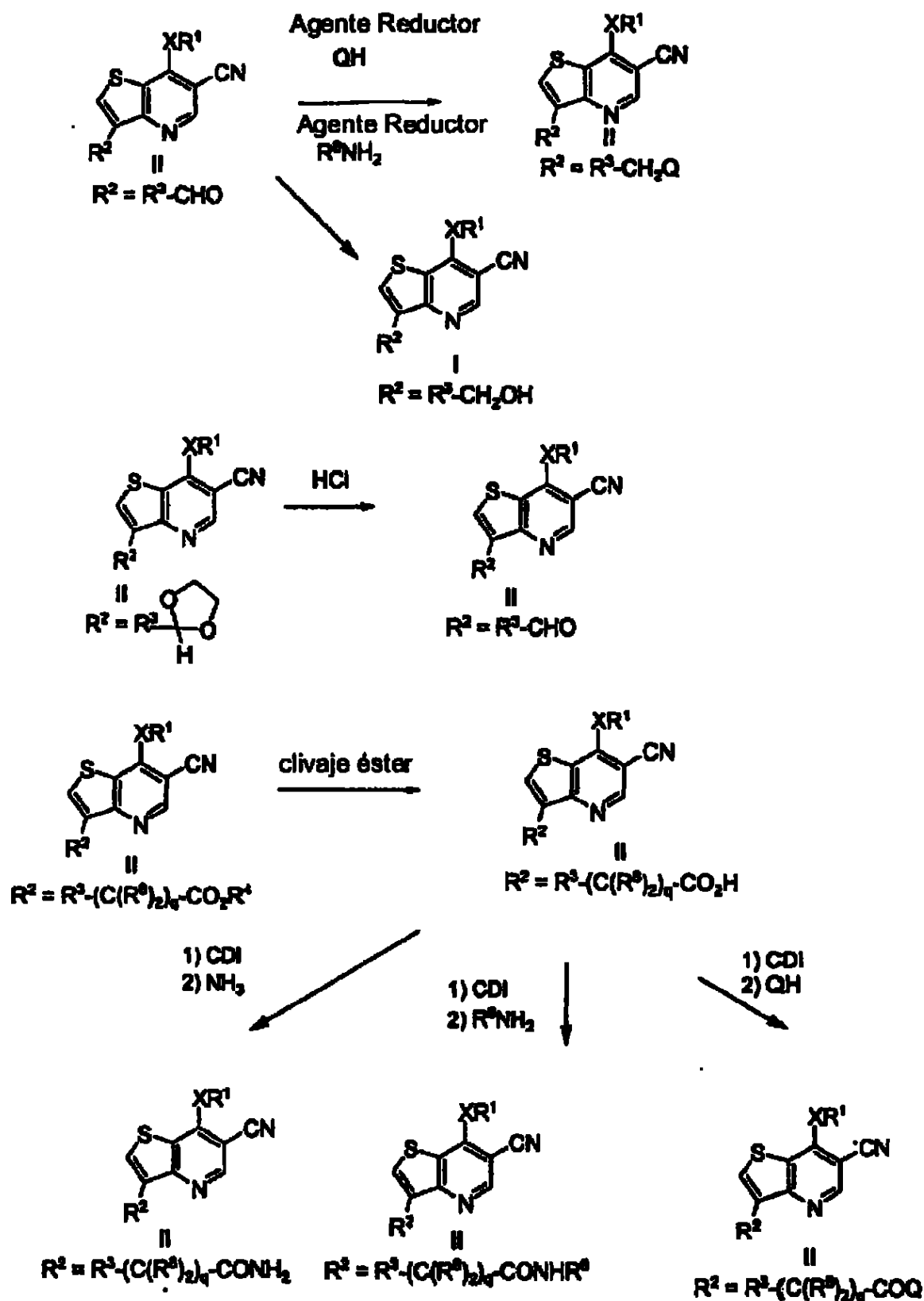
a compuestos de Fórmula II en donde el grupo R^2 es R^3-CH^2Q por medio de aminación reductiva. El tratamiento de los compuestos de Fórmula II en donde el grupo R^2 es R^3-CHO con una amina de fórmula QH en la presencia de un agente de reducción, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un sistema disolvente que incluye diclorometano y N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona, opcionalmente en la presencia de ácido acético, suministra compuestos de Fórmula II en donde el grupo R^2 es R^3-CH_2Q . Los compuestos de Fórmula II en donde el grupo R^2 es R^3-CH_2OH pueden ser obtenidos como el producto intermedios de esta reacción, mediante la reducción del grupo formilo de los compuesto de Fórmula II en donde el grupo R^2 es R^3-CHO .

Los compuestos de Fórmula II en donde el grupo R^2 es R^3-CHO pueden ser preparados por hidrólisis de grupo acetal de los compuestos de Fórmula II en donde el grupo R^2 es R^3 -acetal, preferiblemente con ácido clorhídrico acuoso en la presencia de un codisolvente tal como tetrahidrofurano.

El esquema 22 también ilustra la preparación de compuesto de Fórmula II en donde el grupo R^2 es $R^3-(C(R^8)_2)_q-CO_2H$, y $R^3-(C(R^8)_2)_q-CONQ$ del compuesto de Fórmula II en donde el grupo R^2 es $R^3-(C(R^8)_2)_q-CO_2R^4$. Los compuestos de Fórmula II en donde el grupo R^2 es $R^3-(C(R^8)_2)_q-CO_2R^4$ son convertidos a los ácidos correspondientes de Fórmula II en donde el grupo R^2 es $R^3-(C(R^8)_2)_q-CO_2H$ por tratamiento con hidróxido de sodio acuosos en un codisolvente tal como etanol a temperaturas elevadas. La amidas correspondientes de Fórmula II en donde el grupo R^2 es $(C(R^8)_2)_q-CONQ$ son preparadas por el tratamiento del ácido con

N,N-carbonildiimidazol o alternativamente cloruro de tionilo y similar, seguido por la adición de una amina de fórmula QH. En adición, las amidas correspondientes de Fórmula II en donde el grupo R^2 es $R^3-(C(R^8)_2)_q-CONHR^8$ o $R^3-(C(R^8)_2)_q-CONH_2$ son preparados por tratamiento del ácido con N,N-carbonildiimidazole o alternativamente cloruro de tionil o similares, seguidos por la adición de una amina de fórmula R^8NH_2 o de un hidróxido de amonio o por amoniaco (g).

Esquema 22



El esquema 23 ilustra una vía alterna para preparación de compuestos de la invención de Fórmula II. El tratamiento del intermedio 10 con el reactivo alquenilo o alquinilo de fórmula $\text{R}^3\text{-H}$ en la presencia de un catalizador de paladio suministra

intermedios de fórmula 11 en donde R^3 es o un grupo alquenilo o un grupo alquinilo. Este grupo alquenilo o alquinilo puede ser sustituido por grupos que influyen arilo y heterociclo y también alquilo y alquilamino entre otros. Este grupo arilo o heterociclo también pueden ser sustituidos por grupos tales como alcoxi, alquilamino y otros. Para la adición de alquenilos de fórmula R^3-H el catalizador de paladio preferido es el acetato de paladio en la presencia de un ligando, preferiblemente tri-*o*-tolilfosfina, en un sistema de disolvente que incluye trietilamina o preferiblemente una mezcla de trietilamina y *N,N'*-dimetilformamida. Para adición de alquinilo de fórmula R^3-H el catalizador de paladio preferido es tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) junto con una cantidad catalítica de yoduro de cobre (1) en una mezcla disolvente que incluye trietilamina y benceno. La adición de un compuesto de fórmula R^1NH_2 a compuesto de fórmula 11, opcionalmente con la adición de clorhidrato de piridina en un disolvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas a 110-130°C, o en la presencia de hidruro de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, o bajo condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio, que incluye el uso de tris(dibenzilideneacetona)-dipaladio (0) y (2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, en un disolvente tal como etilenglicol dimetil éter a temperaturas elevadas tales como 90°C suministra compuestos de la Fórmula II.

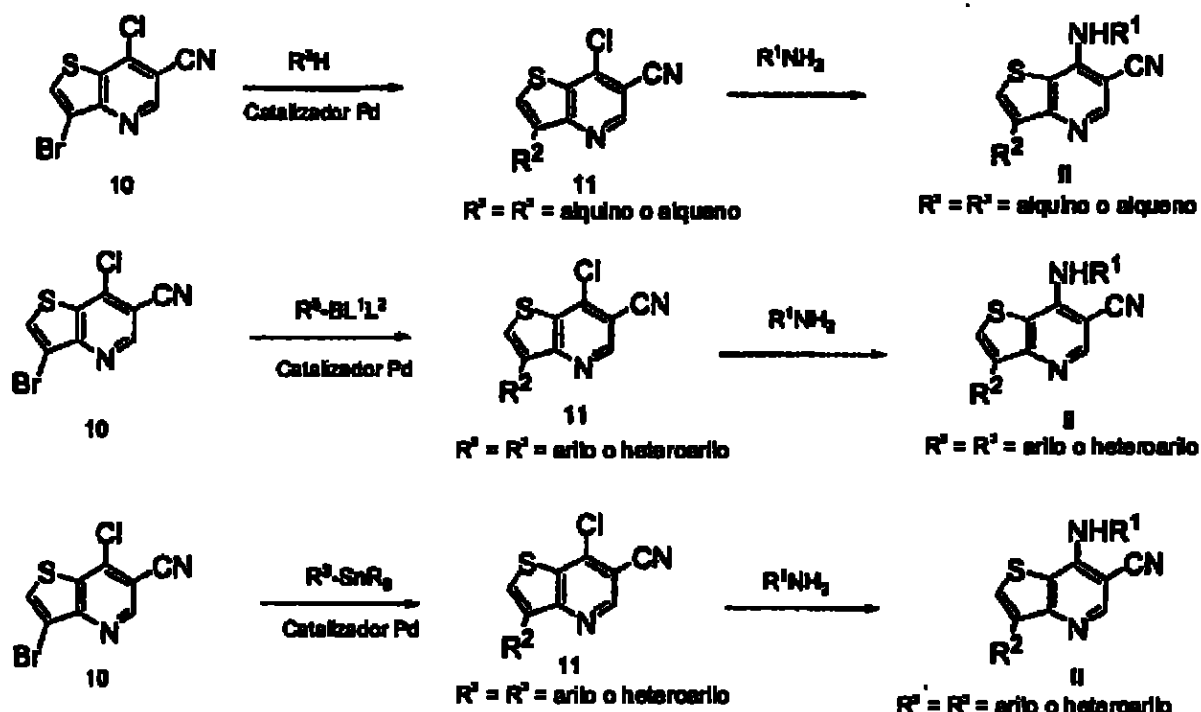
El tratamiento de intermedio de la fórmula 10 con un compuesto de organoboro de arilo o heterociclo de fórmula $R^3-BL^1L^2$ en la presencia de un catalizador de paladio suministra

intermedios de fórmula 11 en donde R^3 es o un grupo arilo o un grupo heterociclo. En el compuesto de fórmula $R^3-BL^1L^2$, los grupos L^1L^2 representan ligandos e incluyen tales grupos como alcoxi inferior o preferiblemente hidroxil. El grupo arilo heterociclo del compuesto $R^3-BL^1L^2$ puede ser sustituido por grupos que incluyan arilo y heterociclo y también formilo, carboxilato, alquilo y alquilamino entre otros. El grupo arilo o heterociclo del compuesto $R^3-BL^1L^2$ pueden también estar fusionado a un segundo grupo arilo o heterociclo. Para la adición de compuestos de fórmula $R^3-BL^1L^2$ el catalizador de paladio preferido es tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) en una mezcla disolvente que incluye bicarbonato de sodio acuoso saturado y etilenglicol dimetil éter. La adición de un compuesto de fórmula R^1NH_2 a compuestos de fórmula 11, opcionalmente con la adición de clorhidrato de piridina en un disolvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en la presencia de hidruro de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, o bajo condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio, que incluye el uso de tris(dibenzilideneacetona)-dipaladio (0) y (2-diciclohexilfosfina)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, en un disolvente tal como etilenglicol dimetil éter a temperaturas elevadas tales como 90°C suministran compuestos de Fórmula II.

Los intermedios de fórmula 11 en donde R^2 es arilo o heterociclo también pueden ser preparados por la reacción de intermedios de fórmula 10 con un compuesto estano de arilo o heterociclo de fórmula R^3-SnR_3 en la presencia de un catalizador de paladio. En los compuestos de fórmula R^3-SnR_3 el grupo R es un

grupo alquilo inferior tal como butilo o metilo. El grupo arilo o heterociclo del compuesto R^3-SnR_3 puede ser sustituido por grupos que incluyan arilo y heterociclo y también formilo, carboxilato, acetal, alquilo y alquilamino entre otros. El grupo arilo o heterociclo del compuesto R^3-SnR_3 puede también estar fusionado con un segundo grupo arilo o heterociclo. Para la adición de compuestos de fórmula R^3-SnR_3 el catalizador de paladio preferido es cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en un disolvente tal como dioxano. La adición de un compuesto de fórmula R^1NH^2 a compuestos de fórmula 11 opcionalmente con la adición de clorhidrato de piridina en un disolvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en la presencia de hidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, o bajo condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio, que incluye el uso de tris(dibenzilideneacetona)-dipaladio (O) y (2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, en un disolvente tal como etilenglicol dimetil éter a temperaturas elevadas tales como 90°C suministra compuestos de Fórmula II.

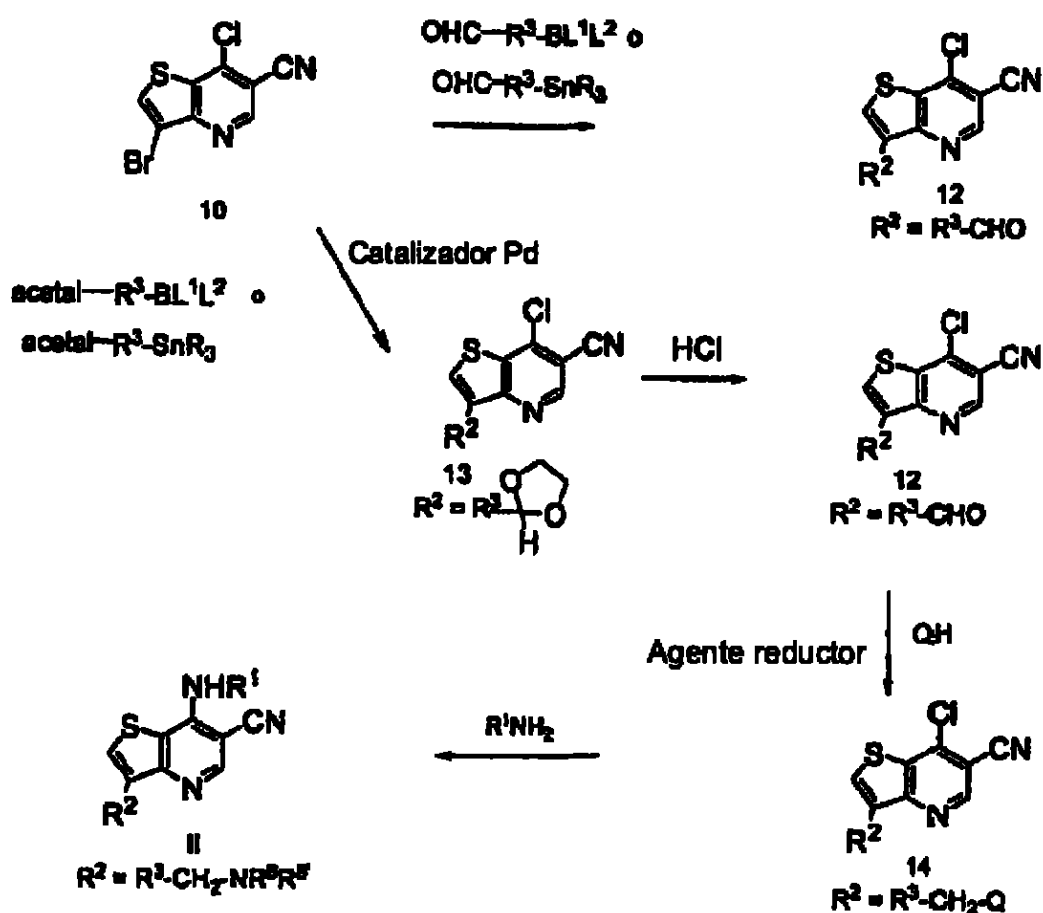
Esquema 23



Algunas vías adicionales a los compuestos de la invención de Fórmula II se muestran en el esquema 24. Los intermedios de fórmula 12 en donde el grupo R^2 es R^3-CHO pueden ser preparados por adición de reactivos de boro o estaño que contienen un grupo aldehído. Estos también pueden ser preparados por hidrólisis del grupo acetal de los intermedios de fórmula 13 en donde el grupo R^2 es R^3 -acetal, preferiblemente con ácido clorhídrico acuoso, en la presencia de un codisolvente tal como tetrahidrofurano. Los intermedios de fórmula 12 pueden ser convertidos en intermedios de fórmula 14 vía mediante aminación reductiva con una amina de fórmula R^1NH_2 y un agente de reducción, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un sistema de disolvente que incluye diclorometano y *N,N*-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona, opcionalmente en la presencia de ácido acético. La adición de un compuesto de fórmula R^1NH_2 a compuestos de fórmula 13, opcionalmente con la adición de clorhidrato de piridina en un

disolvente tal como 2-etoxietanol a temperaturas elevadas de 110-130°C, o en la presencia de hidruro de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas elevadas de 60-70°C, o bajo condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio, que incluye el uso de tris(dibenzilideneacetona)-dipaladio (0) y (2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, en un disolvente tal como etilenglicol dimetil éter a temperaturas elevadas tales como 90°C suministra compuestos de Fórmula II.

Esquema 24



La evaluación de los compuestos representativos de esta invención en diversos procedimientos de ensayos farmacológicos estándares indicó que los compuestos de esta invención poseen actividad anti proliferativa significativa y son inhibidores de proteínas de tirosina quinasa s. Compuesto base en la actividad

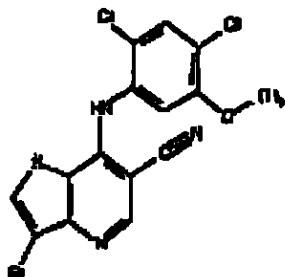
mostrada en los procedimientos de ensayo farmacológicos estándar, los compuestos de esta invención son por lo tanto útiles como agentes antineoplásicos. En particular, estos compuestos son útiles en el tratamiento inhibición en el crecimiento de, erradicación de neoplasmas tales como aquellos riñón, vejiga, boca, laringe, esófago, estómago, colon, ovario, pulmón, páncreas, hígado, próstata y/o piel.

En adición a tener propiedades antineoplásicas, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos asociados con la proteína tirosina quinasa que influye, pero no se limita a, osteoartritis, restenosis, aterosclerosis, fibroplasia, angiofibromas, hemangiomas, diabetes, nefropatías crónicas y agudas sarcoma de Kaposi, ateroma, glaucoma neovascular, neovascularización asociada con degeneración macular, artritis reumatoide, artritis soriática, rechazo de transplantes, enfermedades hipersensibles mediadas por células T que incluyen enteropatía sensible al gluten (enfermedad de Celiac), contacto y hipersensibilidad tipo retardada, soriasis, dermatitis de contacto protección de daños isquémicos o repercusión tales como los ocurridos durante le transplante de órganos, e infartos y ataques al miocardio, inducción a la intolerancia al transplante, el lupus, la enfermedad de anfitrión contra injerto, glomerulonefritis, enfermedad del suero, alergias respiratorias y de la piel alopecia autoinmune, anemia perniciosa, tiroiditis de Hashimoto, hipertiroidismo autoimmune, enfermedad de Addison, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, respuesta inflamatorias agudas (por ejemplo síndrome de

distensión respiratoria aguda), enfermedad de Behcet, dermatitis atópica, esclerosis sistémica y/o eczema.

Ejemplo 1

3-Bromo-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo



A una suspensión de hidruro de sodio (438 mg de una dispersión al 60% de aceite mineral, 10.96 mmol) en 60 mL de tetrahidrofurano se agregaron 2,4-dicloro-5-metoxianilina (2.10 g, 10.96 mmol). La mezcla es calentada al reflujo durante una hora y luego enfriada a temperatura ambiente y se agregó 1.50 g de 1 a 2.4 de mezcla de 3-bromo-7-clorotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo y 3,7-dibromotieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante dos horas y luego enfriada a temperatura ambiente y tratada con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica es separada y la capa acuosa es extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas en vacío. El residuo es purificado por cromatografía de columna flash eluyendo con un gradiente con acetato de etilo en hexano para suministrar con 1.78 g de 3-bromo-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-

b]piridina-6-carbonitrilo como un sólido color piel, mp 265-266°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.85 (s, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.93 (s, 1 H); MS 427.9, 429.9, 431.8 (M+H)+.

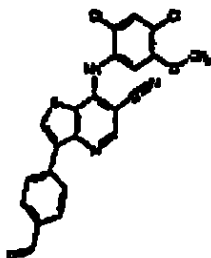
Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{OS}$:

Calculado: C, 41.98; H, 1.88; N, 9.79.

Encontrado: C, 41.87; H, 1.76; N, 9.64.

Ejemplo 2

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo



Una mezcla de 3-bromo-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo (1.67 g, 3.89 mmol), ácido 4-formilfenil borónico (1.17 g, 7.78 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (225 mg, 0.20 mmol) en 50 mL de etilenglicol dimetil éter y 42 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado es recolectado por filtración lavando con acetato de etilo y dietil éter para suministra 1.09 g de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo como un sólido color piel, mp 268°C dec; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.87 (s, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8 Hz,

2H), 8.55 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); MS 454.0, 456.0 (M+H)+; HRMS encontrado: 454.01716 (M+H)+.

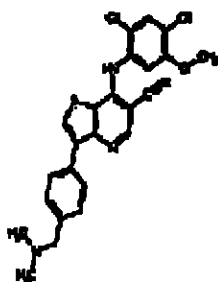
Análisis para $C_{22}H_{13}Cl_2N_3O_2S$:

Calculado: C, 58.16; H, 2.88; N, 9.25.

Encontrado: C, 57.96; H, 2.57; N, 8.85.

Ejemplo 3

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo



Una mezcla de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo (200 mg, 0.44 mmol) y 1.1 ml de una solución de dimetilamina al 2 M de tetrahydrofurano (2.20 mmol) en 5 ml de diclorometano y 1 ml de dimetilformamida es enfriado a 0°C. Se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (560 mg, 2.64 mmol) en porciones seguidas por tres gotas de ácido acético. La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 2.5 horas y luego calmada por la adición de agua. La mezcla es particionada entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica es lavada con cloruro de sodio acuoso saturado, secada sobre sulfato de sodio filtrada y concentrada en vacío. El residuo es purificado por cromatografía de columna flash eluyendo

con un gradiente de metanol en diclorometano para suministrar 147 mg (69%) de 7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}tieno [3,2-b]piridina-6-carbonitrilo como un solido blanco, mp 201-202°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.19 (s, 6H), 3.46 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.78 (s, 1H); MS 483.0, 485.0 (M+H)+; HRMS encontrado: 483.08061 (M+H)+.

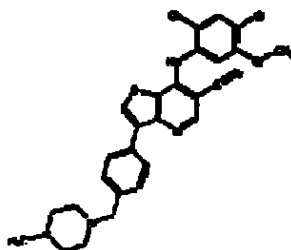
Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS} \cdot 0.8 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 57.90; H, 4.37; N, 11.25.

Encontrado: C, 57.95; H, 3.98; N, 10.85.

Ejemplo 4

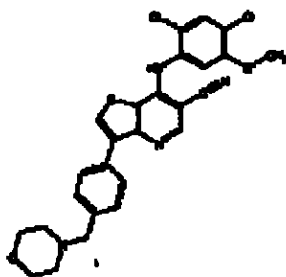
7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo



MS 538.0, 540.0 (M+H)+; p.f. 197-198.

Ejemplo 5

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-{4-(morfolin-4-ilmetil)fenil}tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo



MS 525.0, 527.0 (M+H)+; p.f. 184-185.

Los procedimientos de ensayo usados y los resultados obtenidos se dan enseguida.

Ensayo de proliferación de fibroblastos transformados por Src independiente de anclaje

Los fibroblastos Rat2 transformados establemente con un plásmido que contiene un promotor CMV controlado por el gen de fusión v-Src/Hu c-Src en el cual el dominio catalítico del c-Src humano fue insertado en el lugar del dominio catalítico de v-Src catalítico en el gen v-Src son usados para la medición del crecimiento en suspensión dependiente de src. Las placas en grupo u trabajos (Costar # 3474) son sembrados con 10,000 células por pozo en el día 1. El compuesto es agregado en diluciones doblemente seriadas de 10 micromolar a 0.009 micromolar en el día 2 y se agrego el reactivo MTS (Promega) en el día 5 (100 microlitros de MTS/mezcla de medio + 100 microlitros de medio ya sobre las células y se midió la absorbancia en 490nm. Los resultados son analizados como sigue para proporcionar IC₅₀ para la proliferación (micromolar units) como sigue: %inhibición = (Abs490 nm muestra - blanco)/(Abs490 nm sin compuesto de control - blanco) X 100%. Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de esta invención se dan en la tabla 3 adelante

Ensayo de proliferación del fibroblasto transformado por Lck independiente del anclaje

Los fibroblastos Rat2 establemente transformados con un plásmido que contiene un promotor CMV controlado por el gen de fusión v-Src/Hu Lck en el cual el dominio catalítico del Lck humano fue insertado en lugar del dominio catalítico v-Src en el gen de v-Src son usados para la medida del crecimiento de suspensión dependiente de src. Las placas de agrupamiento ultrabajo (Costar # 3474) son sembradas con 10,000 células por pozo en el día 1. El compuesto es agregado en diluciones seriadas dobles de 10 micromolar a 0.009 micromolar en el día 2 y se agrega el reactivo MTS (Promega) el día 5 (100 microlitros de MTS/mezcla de medio + 100 microlitros de medio ya sobre las células y se midió la absorbancia en 490nm. Los resultados son analizados como sigue para proporcionar un IC₅₀ para la proliferación (unidades micromolares) como sigue: %inhibición = (Abs490 nm de muestra - blanco)/(Abs490 nm sin compuesto de control - blanco) X 100%. Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de esta invención se dan en la tabla 3 más abajo.

Ensayo de Src Quinasa

La enzima humana Src recombinante fue obtenida de PanVera (P3044). El péptido biotinilado correspondiente a los residuos 6 - 20 de Cdk1 fue usado como sustrato (Biotin-KVEKIGEGTYGWYK-COOH). Los ensayos de transferencia de Quinasa por energía de

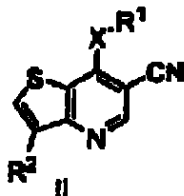
resonancia y fluorescencia homogénea fueron llevados a cabo usando el formato de detección europium/APC (LANCE, Perkin Elmer). La enzima Src (10 ng) fue mezclada con el péptido biotinilado (concentración final 2 μ M), 50 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 20 ug/ml BSA, 0.001% Brij-35 (Sigma), 100 μ M ATP, 1% DMSO. La reacción de quinasa fue incubada durante 70 min a 37°C. La reacción fue detenida con EDTA a una concentración final de 30mM EDTA/25mM Hepes (pH 7.5)/10 μ g/ml BSA. La mezcla fue combinada con el anticuerpo PT66 anti-fosforisina marcado con Eu (Perkin Elmer, AD0068) y Streptavidina Surelight-APC (Perkin Elmer, CR130-100) en 50 mM Hepes (pH 7.5)/ 20 μ g/ml BSA, y se incubo durante 30 min de acuerdo con las especificaciones del fabricante. La intensidad de la fluorescencia en 665 nm fue usada para monitorear el grado de reacción de quinasa. Las entradas múltiples para un compuesto dado indican que este fue ensayado múltiples veces. Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de esta invención se dan en la tabla 3 enseguida.

Tabla 3

Ex.	Enzima Src 1C ₅₀ (nM)	Células Scr 1C ₅₀ (μ M) o % de inhibición 10 μ M	Células Lck 1C ₅₀ (μ M)
2	No ensayado	8.46, 8.58	>10 (n=2)
3	4350, 5040	4.52, 4.11	3.18, 4.24
4	>10,000 (n=2)	3.25, 1.99	3.54, 4.35
5	>10,000 (n=2)	61%, 45%	>10

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Fórmula II



En donde:

X es -NH-, -NR⁴-, -O-, -S(O)_m-, o -NHCH₂-;

m es un entero de 0-2;

n es un entero de 1-5;

q es un entero de 0-5;

R¹ es un anillo fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de J, -NO₂, -CN, -N₃, -CHO, -CF₃, -OCF₃, R⁴, -OR⁴, -S(O)_mR⁴, -NR⁴R⁴, -NR⁴S(O)_mR⁴, -OR⁶OR⁴, -OR⁶NR⁴R⁴, -N(R⁴)R⁶OR⁴, -N(R⁴)R⁶NR⁴R⁴, -NR⁴C(O)R⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁴, -OC(O)R⁴, -OC(O)OR⁴, -OC(O)NR⁴R⁴, NR⁴C(O)R⁴, -NR⁴C(O)OR⁴, -NR⁴C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OR⁴, -R⁵NR⁴R⁴, -R⁵S(O)_mR⁴, -R⁵C(O)R⁴, -R⁵C(O)OR⁴, -R⁵C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OC(O)R⁴, -R⁵OC(O)OR⁴, -R⁵OC(O)NR⁴R⁴, -R⁵NR⁴C(O)R⁴, R⁵NR⁴C(O)OR⁴, -R⁵NR⁴C(O)NR⁴R⁴, o YR⁷;

R² is R³, J, -C(O)XR³, o -CHO, en donde el grupo R³ es opcionalmente sustituido con por lo menos un grupo seleccionado de -C(O)XR⁸, -CHO, -C(O)Q, 1,3-dioxolane, R⁸, - (C(R⁹)₂)_qXR⁸, - (C(R⁹)₂)_qQ, -X(C(R⁹)₂)_nXR⁸, -X(C(R⁹)₂)_nQ, o -X(C(R⁹)₂)_qR⁸;

R^3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, arilo o heterociclo;

R^4 es H, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, o alquinilo de 2-6 átomos de carbono;

R^5 es un grupo divalente que comprende alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, o alquinilo de 2-6 átomos de carbono;

R^6 es un grupo alquilo divalente de 2-6 átomos de carbono;

R^7 es un anillo cicloalquilo de 3-7 carbonos, un anillo arilo o heterocíclico, o un anillo arilo o heterocíclico fusionado con uno a tres anillos arilo o heterocíclicos, en donde cualquiera de los anillos arilo, cicloalquilo, o heterocíclico puede ser sustituido opcionalmente con una a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de H, arilo, $-\text{CH}_2-$ arilo, $-\text{NH}-$ arilo, $-\text{O}-$ arilo, $-\text{S}(\text{O})_m$ -arilo, J, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{CHO}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, R^4 , $-\text{OR}^4$, $-\text{S}(\text{O})_m R^4$, $-\text{NR}^4 R^4$, $-\text{NR}^4 \text{S}(\text{O})_m R^4$, $-\text{OR}^6 \text{OR}^4$, $-\text{OR}^6 \text{NR}^4 R^4$, $-\text{N}(\text{R}^4) \text{R}^6 \text{OR}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4) \text{R}^6 \text{NR}^4 R^4$, $-\text{NR}^4 \text{C}(\text{O}) \text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O}) \text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^4 R^4$, $-\text{OC}(\text{O}) \text{R}^4-$, $-\text{OC}(\text{O}) \text{OR}^4$, $-\text{OC}(\text{O}) \text{NR}^4 R^4$, $-\text{NR}^4 \text{C}(\text{O}) \text{R}^4$, $-\text{NR}^4 \text{C}(\text{O}) \text{OR}^4$, $-\text{NR}^4 \text{C}(\text{O}) \text{NR}^4 R^4$, $-\text{R}^5 \text{OR}^4$, $\text{R}^5 \text{NR}^4 R^4$, $-\text{R}^5 \text{S}(\text{O})_m R^4$, $-\text{R}^5 \text{C}(\text{O}) \text{R}^4$, $-\text{R}^5 \text{C}(\text{O}) \text{OR}^4$, $-\text{R}^5 \text{C}(\text{O}) \text{NR}^4 R^4$, $-\text{R}^5 \text{C}(\text{O}) \text{R}^4$, $-\text{R}^5 \text{C}(\text{O}) \text{OR}^4$, $-\text{R}^5 \text{C}(\text{O}) \text{NR}^4 R^4$, $-\text{R}^5 \text{OC}(\text{O}) \text{R}^4$, $-\text{R}^5 \text{OC}(\text{O}) \text{OR}^4$, $-\text{R}^5 \text{OC}(\text{O}) \text{NR}^4 R^4$, $-\text{R}^5 \text{NR}^4 \text{C}(\text{O}) \text{R}^4$, $-\text{R}^5 \text{NR}^4 \text{C}(\text{O}) \text{OR}^4$, o $-\text{R}^5 \text{NR}^4 \text{C}(\text{O}) \text{NR}^4 R^4$;

R^8 es H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, arilo o heterociclo;

R^9 es R^4 o F;

Y es $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, $-C(OH)H-$, $-X(C(R^9)_2)_q-$, $-(C(R^9)_2)_q-$, $-(C(R^9)_2)_qX-$, $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$ o cicloalquilo de 3-10 átomos de carbono;

Q es NZZ' en donde Z y Z' pueden ser iguales o diferentes y puede ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, arilo, o heterociclo, o

Z y Z' tomados juntos como con el nitrógeno al cual ellos se sujetan pueden formar un anillo heterocíclico que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, opcionalmente sustituido con R^8 sobre un carbono o un nitrógeno, o un nitrógeno por un grupo $-(C(R^9)_2)_nXR^8$, $-(C(R^9)_2)_nNZO''Z''' \setminus$ o sobre un carbono por un grupo $-(C(R^9)_2)_qXR^8$, $-(C(R^9)_2)_qNZ''Z'''$;

Z''' y Z'' pueden ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, arilo, o heterociclo, o

Z'' y Z''' tomados juntos con el nitrógeno al cual ellos están sujetos pueden formar un anillo heterocíclico que

puede contener un heteroátomo seleccionado entre el nitrógeno, oxígeno y azufre; y

J es flúor, cloro, bromo, o yodo;

O una sal o farmacéuticamente aceptable de ellos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde XR^1 es $-NH-R^1$.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde R^1 es un anillo fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de J, o $-OR^4$.

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R^4 es H o alquilo de 1-4 átomos de carbono.

5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^2 es J o R^3 en donde R^3 es arilo o heterociclo y el grupo R^3 es opcionalmente sustituido por lo menos un grupo seleccionado entre $-C(O)XR^8$, $-CHO$, $-C(O)Q$, 1,3-dioxolano, $-R^8$, $-(C(R^9)_2)_qXR^8$, $-(C(R^9)_2)_qQ$, $-X(C(R^9)_2)_nXR^8$, $-X(C(R^9)_2)_nQ$, o $-X(C(R^9)_2)_qR^8$.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^2 es J o R^3 , en donde R^3 es arilo o heterociclo y el grupo R^3 es opcionalmente

sustituido por lo menos un grupo seleccionado entre -CHO, $-(C(R^9)_2)_qQ$, o R^8 .

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde Q es NZZ' en donde Z y Z' pueden ser iguales o diferentes y pueden ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o Z y Z' tomados juntos con el nitrógeno al cual ellos están sujetos pueden formar un anillo heterocíclico que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno y oxígeno, dicho anillo puede ser sustituido sobre nitrógeno por R^4 .
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde R^8 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde J es cloro o bromo.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde R^9 es H.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde q es 1.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

XR^1 es $-NH-R^1$;

q es un entero entre 0-5;

n es un entero de 1-5;

R^1 es un anillo fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de J o $-OR^4$;

R^2 es J o R^3 en donde el grupo R^3 es opcionalmente sustituido por lo menos un grupo seleccionado entre $-C(O)XR^8$, $-CHO$, $-C(O)Q$, 1,3-dioxolano, $-R^8$, $-(C(R^9)_2)_qXR^8$, $-(C(R^9)_2)_qQ$, $-X(C(R^9)_2)_nXR^8$, $-X(C(R^9)_2)_nQ$, o $-X(C(R^9)_2)_qR^8$;

R^3 es arilo o heterociclo;

R^4 es H o alquilo de 1-6 átomos de carbono;

R^8 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, arilo o heterociclo;

R^9 es H;

Q es NZZ' en donde Z y Z' puede ser iguales o diferentes y puede ser H, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o

Z y Z' tomados juntos con el nitrógeno al cual ellos están sujetos pueden formar un anillo heterocíclico que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado entre

nitrógeno, oxígeno, o azufre, opcionalmente sustituido con R^8 sobre un carbono o un nitrógeno, o sobre un nitrógeno por un grupo $-(C(R^9)_2)_nXR^8$, $-(C(R^9)_2)_nNZ''Z''' \setminus$ o sobre carbono por un grupo $-(C(R^9)_2)_qXR^8$, $-(C(R^9)_2)_qNZ''Z'''$;

Z''' y Z'' puede ser H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquénilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, arilo, o heterociclo, o Z'' y Z''' tomados juntos con el nitrógeno al cual ellos están sujetos pueden formar un anillo heterocíclico que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y

J es cloro o bromo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

XR^1 es $-NH-R^1$;

q es un entero de 0-5;

n es un entero de 1-5;

R^1 es un anillo fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de J o $-OR^4$;

R^2 es J o R^3 , en donde el grupo R^3 es opcionalmente sustituido por lo menos un grupo seleccionado entre -CHO, -
 $(C(R^9)_2)_qQ$, o R^8 ;

R^3 es arilo o heterociclo;

R^8 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo o heterociclo;

R^9 es H;

J es cloro o bromo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es uno de los siguientes;

3-bromo-7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-(4-formilfenil)tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-(4-[(dimetilamino)metil]fenil)tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo;

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-[4-[(4-metilpiperazina-1-il)metil]fenil]tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo; y

7-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-3-[4-(morfolino-4-ilmetil)fenil]tieno[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

15. un método para tratar o inhibir una condición patológica o desorden que consiste de un incremento o activación en la expresión de Src en un mamífero, comprende suministrar a dicho mamífero una cantidad efectiva del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

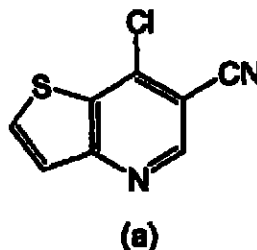
16. El método de la reivindicación 15 en donde la condición patológica o desorden es cáncer.

17. El método de la reivindicación 16 en donde el cáncer es de pecho, colon, pulmones, pancreático, de hígado y leucemia.

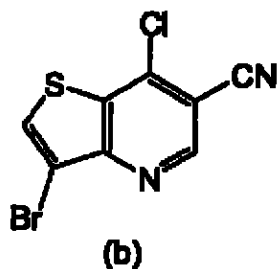
18. El método de la reivindicación 15 en donde la condición patológica o desorden es un paro o un infarto miocárdial.

19. El método de la reivindicación 15 en donde la condición patológica o desorden es osteoporosis.

20. El método de la reivindicación 15 en donde la condición patológica o desorden es la enfermedad de riñón policística.
21. El método de la reivindicación 15 en donde la condición patológica o desorden comprende la enfermedad autoinmune, artritis reumatoide, y rechazo de transplante.
22. El método de la reivindicación 15 en donde la condición patológica o desorden es el dolor neuropático.
23. Una composición farmacéutica que comprenden un compuesto de una o cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
24. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula II según se reivindica en la reivindicación 1 que comprende uno de los siguientes:
- a. Hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (a);



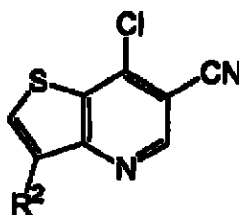
Con N-bromosuccinimida para suministrar compuesto de Fórmula (b);



y hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (b) con un compuesto de Fórmula R^1XH para formar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 es bromo; o

b. hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 es Br con un compuesto de Fórmula R^3-H , $R^3-BL^1L^2$, o R^3SnR_3 , en la presencia de un catalizador de paladio opcionalmente en un sistema disolvente, para formar un compuesto de la formula II en donde Br es reemplazado por R^3 , o

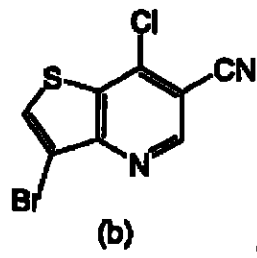
c. hacer reaccionar un compuesto de fórmula



en donde R^2 es como se definió en la reivindicación 1 , con un compuesto de Fórmula R^1NH_2 para obtener un compuesto de Fórmula II; o

d. convertir un compuesto básico de Fórmula II a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y viceversa.

25. Un compuesto que tiene la estructura:



**TIENO [3,2-B] PIRIDINO-6-CARBONITRILOS COMO INHIBIDORES DE LA
PROTEÍNA QUINAZA**

Resumen

Esta invención suministra compuestos de Fórmula II: (I) en donde: R^1 , R^2 y X se definen adelante en esta especificación, los cuales son útiles en el tratamiento de cáncer, ataque, infarto del miocardio, dolor neuropático, osteoporosis, enfermedad policística del riñón, enfermedad autoinmune, artritis reumatoide, y rechazo de trasplante. La invención también suministra procesos para la producción de dichos compuestos.

no 129

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internal ☐ Application No
 PCT/US2005/016150

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D495/04 A61K31/4365

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHOWALTER, H. D. HOLLIS ET AL: "Tyrosine Kinase Inhibitors. 16. 6,5,6-Tricyclic Benzothieno'3,2- dipyrimidines and Pyrimido'5,4-bi- and -'4,5-biindoles as Potent Inhibitors of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 42, no. 26, 1999, pages 5464-5474, XP002352155 the whole document ————— -/-	1-25

☒ Further documents are listed in the continuation of part C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 November 2005

Date of mailing of the international search report

16/11/2005

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.O. 5518 Patenkasse II
 NL - 8200 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 345-8040, Tx. 31 891 apo nl,
 Fax: (+31-70) 340-8078

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/016150

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BOSCHELLI, DIANE H. ET AL: "Preparation of a series of benzothieno'3,2-b'pyridine-3-carbonitriles and benzofuro'3,2-b'pyridine-3-carbonitriles" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 39, no. 4, 2002, pages 783-788, XP002352156 the whole document	1-25
A	WO 00/66583 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 9 November 2000 (2000-11-09) abstract; claims	1-25
A	WO 01/72711 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 4 October 2001 (2001-10-04) abstract; claims	1-25
A	WO 01/47892 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 5 July 2001 (2001-07-05) abstract; claims	1-25
A	BOSCHELLI, DIANE H. ET AL: "Inhibition of Src kinase activity by 4-anilino-7-thienyl-3-quinolinecarbonitriles" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, no. 15, 2002, pages 2011-2014, XP002352157 the whole document	1-25
A	WO 01/94353 A (PFIZER PRODUCTS INC; LUZZIO, MICHAEL, JOSEPH; MARX, MATTHEW, ARNOLD; Y) 13 December 2001 (2001-12-13)	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/016150

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 15-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

MSN

132

00122

COOPERATION TREATY

PCT/US2005/018150

CS:CAMBRIDGE

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

To:

NESLER, Michael, J.
Wyeth
Patent Law Department
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
AUG 02 2005
By

RECEIVED
AUG 16 2005

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 22 July 2005 (22.07.2005)	
Applicant's or agent's file reference AM101183-01	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/018150	International filing date (day/month/year) 10 May 2005 (10.05.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 14 May 2004 (14.05.2004)
Applicant WYETH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
14 May 2004 (14.05.2004)	10/845,710	US	08 June 2005 (08.06.2005)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Laurence NICOLO Facsimile No. +41 22 338 7090 Telephone No. +41 22 338 9949
---	---

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) AM101163-01

Box No. I TITLE OF INVENTION

THIENO[3,2-b]PYRIDINE-6-CARBONITRILES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
United States of America

Telephone No.
973-660-7676

Facsimile No.
973-660-7973

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office
Customer No. 25291

State (that is, country) of nationality:

UNITED STATES OF AMERICA

State (that is, country) of residence:

UNITED STATES OF AMERICA

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

BOSCHELLI, Diane Harris
3A Elyse Drive
New City, New York 10958
United States of America

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

UNITED STATES OF AMERICA

State (that is, country) of residence:

UNITED STATES OF AMERICA

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

NESLER, Michael J.
Wyeth
Patent Law Department
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
United States of America

Telephone No.
617-665-6085

Facsimile No.
973-660-7973

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
55,489

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Sheet No. ...2...

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) ZHANG, Nan 214-10 64th Avenue Bayside, New York 11364 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: PEOPLES REPUBLIC OF CHINA	State (that is, country) of residence: UNITED STATES OF AMERICA
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) BARRIOS SOSA, Ana Carolina 3675 Yarborough Road Olanta, South Carolina 29114 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: GUATEMALA	State (that is, country) of residence: UNITED STATES OF AMERICA
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) DURUTLIC, Haris 13 Lakeside Drive New Windsor, New York 12553 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: UNITED STATES OF AMERICA	State (that is, country) of residence: UNITED STATES OF AMERICA
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) WU, Biqu 24 Old Middletown Road Nanuet, New York 10954 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: UNITED STATES OF AMERICA	State (that is, country) of residence: UNITED STATES OF AMERICA
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Supplemental Box <i>If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.</i>																																																																							
1. <i>If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:</i> (i) <i>If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below:</i> (ii) <i>If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant:</i> (iii) <i>If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor:</i> (iv) <i>If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV:</i> (v) <i>If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.</i> 2. <i>If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other parent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).</i> 3. <i>If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).</i>	CONTINUATION OF BOX IV: <table border="0"> <tr> <td>BARNHARD, Elizabeth M.</td> <td>(Reg. No. 31088)</td> </tr> <tr> <td>BARRETT, Rebecca R.</td> <td>(Reg. No. 35152)</td> </tr> <tr> <td>BELLON, Christine P.</td> <td>(Reg. No. 41811)</td> </tr> <tr> <td>BRAZIL, Bill T.</td> <td>(Reg. No. 50733)</td> </tr> <tr> <td>CALNAN, William H.</td> <td>(Reg. No. 28520)</td> </tr> <tr> <td>COLLAZO, Diana M.</td> <td>(Reg. No. 48835)</td> </tr> <tr> <td>FLYNN, Steven H.</td> <td>(Reg. No. 28838)</td> </tr> <tr> <td>FONTENOT, J. Darrell</td> <td>(Reg. No. 46705)</td> </tr> <tr> <td>GORDON, Alan M.</td> <td>(Reg. No. 30837)</td> </tr> <tr> <td>GOUDIE, Joy S.</td> <td>(Reg. No. 48,148)</td> </tr> <tr> <td>HILD, Kimberly R.</td> <td>(Reg. No., 39224)</td> </tr> <tr> <td>HOGAN, John W., Jr.</td> <td>(Reg. No. 32709)</td> </tr> <tr> <td>HURLEY, Elizabeth A.</td> <td>(Reg. No. 41859)</td> </tr> <tr> <td>KING, William T.</td> <td>(Reg. No. 30954)</td> </tr> <tr> <td>LENCES, Barbara L.</td> <td>(Reg. No. 41148)</td> </tr> <tr> <td>LEVIS, John F.</td> <td>(Reg. No. 34,210)</td> </tr> <tr> <td>LUMB, Kathryn M.</td> <td>(Reg. No. 48885)</td> </tr> <tr> <td>MANDÉL, Adley F.</td> <td>(Reg. No. 28942)</td> </tr> <tr> <td>MANSPEIZER, David A.</td> <td>(Reg. No. 37540)</td> </tr> <tr> <td>MATTHEWS, Gail F.</td> <td>(Reg. No. 32289)</td> </tr> <tr> <td>MAZZARESE, Joseph M.</td> <td>(Reg. No. 32803)</td> </tr> <tr> <td>MILOWSKY, Arnold S.</td> <td>(Reg. No. 38288)</td> </tr> <tr> <td>MORAN, Daniel B.</td> <td>(Reg. No. 41204)</td> </tr> <tr> <td>NESLER, Michael J.</td> <td>(Reg. No. 55488)</td> </tr> <tr> <td>REDA, Barbara L.</td> <td>(Reg. No. 27628)</td> </tr> <tr> <td>ROZEK, Carol E.</td> <td>(Reg. No. 38983)</td> </tr> <tr> <td>RYAN, Mary Andrea</td> <td>(Reg. No. 28489)</td> </tr> <tr> <td>SHOARINEJAD, Fariba</td> <td>(Reg. No. 48182)</td> </tr> <tr> <td>UBIETA, Albert R.</td> <td>(Reg. No. 43212)</td> </tr> <tr> <td>WEBSTER, Darryl L.</td> <td>(Reg. No. 34278)</td> </tr> </table> Wyeth Patent Law Department Five Giralda Farms Madison, New Jersey 07940 United States of America Telephone: (873) 680-7878 Facsimile: (873) 680-7973 <table border="0"> <tr> <td>CONNELLY, Michael John</td> <td>(EPI Reg. No. 52280)</td> </tr> <tr> <td>DENHOLM, Anna Marie</td> <td>(EPI Reg. No. 78820)</td> </tr> <tr> <td>MANNION, Sally Kim</td> <td>(EPI Reg. No. 82230)</td> </tr> <tr> <td>TALBOTT, Dawn Jacqueline</td> <td>(EPI Reg. No. 86720)</td> </tr> <tr> <td>WILEMAN, David Francis</td> <td>(EPI Reg. No. 46000)</td> </tr> </table> c/o Wyeth Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead Berkshire SL6 0PH United Kingdom Telephone: (01828) 604377 Facsimile: (01828) 798088	BARNHARD, Elizabeth M.	(Reg. No. 31088)	BARRETT, Rebecca R.	(Reg. No. 35152)	BELLON, Christine P.	(Reg. No. 41811)	BRAZIL, Bill T.	(Reg. No. 50733)	CALNAN, William H.	(Reg. No. 28520)	COLLAZO, Diana M.	(Reg. No. 48835)	FLYNN, Steven H.	(Reg. No. 28838)	FONTENOT, J. Darrell	(Reg. No. 46705)	GORDON, Alan M.	(Reg. No. 30837)	GOUDIE, Joy S.	(Reg. No. 48,148)	HILD, Kimberly R.	(Reg. No., 39224)	HOGAN, John W., Jr.	(Reg. No. 32709)	HURLEY, Elizabeth A.	(Reg. No. 41859)	KING, William T.	(Reg. No. 30954)	LENCES, Barbara L.	(Reg. No. 41148)	LEVIS, John F.	(Reg. No. 34,210)	LUMB, Kathryn M.	(Reg. No. 48885)	MANDÉL, Adley F.	(Reg. No. 28942)	MANSPEIZER, David A.	(Reg. No. 37540)	MATTHEWS, Gail F.	(Reg. No. 32289)	MAZZARESE, Joseph M.	(Reg. No. 32803)	MILOWSKY, Arnold S.	(Reg. No. 38288)	MORAN, Daniel B.	(Reg. No. 41204)	NESLER, Michael J.	(Reg. No. 55488)	REDA, Barbara L.	(Reg. No. 27628)	ROZEK, Carol E.	(Reg. No. 38983)	RYAN, Mary Andrea	(Reg. No. 28489)	SHOARINEJAD, Fariba	(Reg. No. 48182)	UBIETA, Albert R.	(Reg. No. 43212)	WEBSTER, Darryl L.	(Reg. No. 34278)	CONNELLY, Michael John	(EPI Reg. No. 52280)	DENHOLM, Anna Marie	(EPI Reg. No. 78820)	MANNION, Sally Kim	(EPI Reg. No. 82230)	TALBOTT, Dawn Jacqueline	(EPI Reg. No. 86720)	WILEMAN, David Francis	(EPI Reg. No. 46000)
BARNHARD, Elizabeth M.	(Reg. No. 31088)																																																																						
BARRETT, Rebecca R.	(Reg. No. 35152)																																																																						
BELLON, Christine P.	(Reg. No. 41811)																																																																						
BRAZIL, Bill T.	(Reg. No. 50733)																																																																						
CALNAN, William H.	(Reg. No. 28520)																																																																						
COLLAZO, Diana M.	(Reg. No. 48835)																																																																						
FLYNN, Steven H.	(Reg. No. 28838)																																																																						
FONTENOT, J. Darrell	(Reg. No. 46705)																																																																						
GORDON, Alan M.	(Reg. No. 30837)																																																																						
GOUDIE, Joy S.	(Reg. No. 48,148)																																																																						
HILD, Kimberly R.	(Reg. No., 39224)																																																																						
HOGAN, John W., Jr.	(Reg. No. 32709)																																																																						
HURLEY, Elizabeth A.	(Reg. No. 41859)																																																																						
KING, William T.	(Reg. No. 30954)																																																																						
LENCES, Barbara L.	(Reg. No. 41148)																																																																						
LEVIS, John F.	(Reg. No. 34,210)																																																																						
LUMB, Kathryn M.	(Reg. No. 48885)																																																																						
MANDÉL, Adley F.	(Reg. No. 28942)																																																																						
MANSPEIZER, David A.	(Reg. No. 37540)																																																																						
MATTHEWS, Gail F.	(Reg. No. 32289)																																																																						
MAZZARESE, Joseph M.	(Reg. No. 32803)																																																																						
MILOWSKY, Arnold S.	(Reg. No. 38288)																																																																						
MORAN, Daniel B.	(Reg. No. 41204)																																																																						
NESLER, Michael J.	(Reg. No. 55488)																																																																						
REDA, Barbara L.	(Reg. No. 27628)																																																																						
ROZEK, Carol E.	(Reg. No. 38983)																																																																						
RYAN, Mary Andrea	(Reg. No. 28489)																																																																						
SHOARINEJAD, Fariba	(Reg. No. 48182)																																																																						
UBIETA, Albert R.	(Reg. No. 43212)																																																																						
WEBSTER, Darryl L.	(Reg. No. 34278)																																																																						
CONNELLY, Michael John	(EPI Reg. No. 52280)																																																																						
DENHOLM, Anna Marie	(EPI Reg. No. 78820)																																																																						
MANNION, Sally Kim	(EPI Reg. No. 82230)																																																																						
TALBOTT, Dawn Jacqueline	(EPI Reg. No. 86720)																																																																						
WILEMAN, David Francis	(EPI Reg. No. 46000)																																																																						

Box No. V

DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

☐

DE Germany is not designated for any kind of national protection

☐

KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection

☐

RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI

PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	When earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 14 May 2004 (14.05.04)	10/845,710	US		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items

☒ item (1)

☐ item (2)

☐ item (3)

☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII

INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / .EP.....

Request to use results of earlier search; reference to that search (If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII

DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

		Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	0
☒ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1
☒ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	0
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	0

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT
The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51 bis. 1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to the international application,

Wyeth is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from DURUTLIC, Haris dated 17 May 2004, from BARRIOS SOSA, Ana Carolina dated 20 May 2004, from BOSCHELLI, Diane Harris dated 24 May 2004 and from ZHANG, Nan and WU, Biqi dated 03 June 2004 to Wyeth.

This declaration is made for the purpose of all designations, except the designation of the United States of America.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

138

00128

Box No. VIII (iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY
The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)):

in relation to the international application,

Wyeth is entitled to claim priority of earlier application U.S.S.N. 10,845,710 by virtue of the following:

an assignment from DURUTLIC, Haris dated 17 May 2004, from BARRIOS SOSA, Ana Carolina dated 20 May 2004, from BOSCHELLI, Diane Harris dated 24 May 2004 and from ZHANG, Nan and WU, Biqi dated 03 June 2004 to Wyeth.

This declaration is made for the purpose of all designations.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iii)".

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING																																																							
This international application contains: (a) In paper form, the following number of sheets: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">request (including declaration sheets)</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">7</td> </tr> <tr> <td>description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)</td> <td style="text-align: right;">33</td> </tr> <tr> <td>claims</td> <td style="text-align: right;">10</td> </tr> <tr> <td>abstract</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>drawings</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>Sub-total number of sheets</td> <td style="text-align: right;">51</td> </tr> <tr> <td>sequence listing</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>tables related thereto</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i></td> </tr> <tr> <td>Total number of sheets</td> <td style="text-align: right;">51</td> </tr> </table> (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>	request (including declaration sheets)	7	description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)	33	claims	10	abstract	1	drawings	0	Sub-total number of sheets	51	sequence listing	0	tables related thereto	0	<i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i>		Total number of sheets	51	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">1. ☒ fee calculation sheet</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>2. ☐ original separate power of attorney</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>3. ☐ original general power of attorney</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>11. ☒ other (specify): Transmitted before date of deposit, PCT Power of Attorney completed</td> <td style="text-align: right;">4</td> </tr> </table>	1. ☒ fee calculation sheet	1	2. ☐ original separate power of attorney	0	3. ☐ original general power of attorney	0	4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	0	5. ☐ statement explaining lack of signature	0	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	0	7. ☐ translation of international application into (language):	0	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	0	9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	0	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	1	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	1	10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	0	(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	0	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	0	11. ☒ other (specify): Transmitted before date of deposit, PCT Power of Attorney completed	4
request (including declaration sheets)	7																																																						
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)	33																																																						
claims	10																																																						
abstract	1																																																						
drawings	0																																																						
Sub-total number of sheets	51																																																						
sequence listing	0																																																						
tables related thereto	0																																																						
<i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i>																																																							
Total number of sheets	51																																																						
1. ☒ fee calculation sheet	1																																																						
2. ☐ original separate power of attorney	0																																																						
3. ☐ original general power of attorney	0																																																						
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	0																																																						
5. ☐ statement explaining lack of signature	0																																																						
6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	0																																																						
7. ☐ translation of international application into (language):	0																																																						
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	0																																																						
9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)																																																							
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	0																																																						
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	1																																																						
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	1																																																						
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)																																																							
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	0																																																						
(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	0																																																						
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	0																																																						
11. ☒ other (specify): Transmitted before date of deposit, PCT Power of Attorney completed	4																																																						
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: ENGLISH																																																						
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>																																																							
Wyeth  William H. Calnan Assistant Secretary																																																							

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	



folios 142 y 143 → Tarjetas Temáticas

folios 140 y 141 → Extracto Publicación



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma/Responsable

Fecha

28 de Nov

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

142

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 145 ✓

2020
Bogotá D.C.,

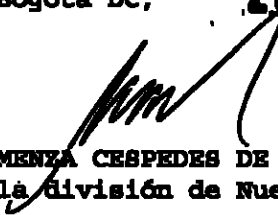
Doctor(a)
CORREA ORDÓÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	06 120199
	Solicitud internacional	PCT/US2005/016150
	Fecha inicio fase nacional	14/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2361
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

26 DIC. 2006


ALIX CARMENYA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

salvarado