

Organization CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-21706

54. TITULO "BENZOAZEPINAS 8-SUSTITUIDAS COMO
MODULADORES DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 223/16

71. SOLICITANTE ARRAY BIOPHARMA INC.

DOMICILIO Boulder, Estado de Colorado, Estados Unidos
de América.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTA, D.C. 29 FEB 2008

PETITORIO



FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

14 Marzo 2008

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ARRAY BIOPHARMA INC.**

Dirección: 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Boulder, Estado de Colorado, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: DOHERTY, George, A.; EARY, C. Todd; GRONEBERG, Robert, D. y JONES, Zachary.

Dirección: 1830 Keota Ln. Superior, CO 80027; 4214 Da Vinci Dr. Longmont, CO 80503; 958 Yellow Pine Ave., Boulder, CO 80304; 12558 McCella Ct., Broomfield, CO 80020.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/032098

Fecha: 17/08/06

Publicación Internacional No. WO 2007/024612 A3

Fecha: 01/03/07

6

Título (54) **BENZOAZEPINAS 8-SUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES**

TIPO TOLL

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 223/16

8

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

19/08/05

(31) Número de Solicitud

60/710,004

9

Comprobante de Pago No.

08-14,790

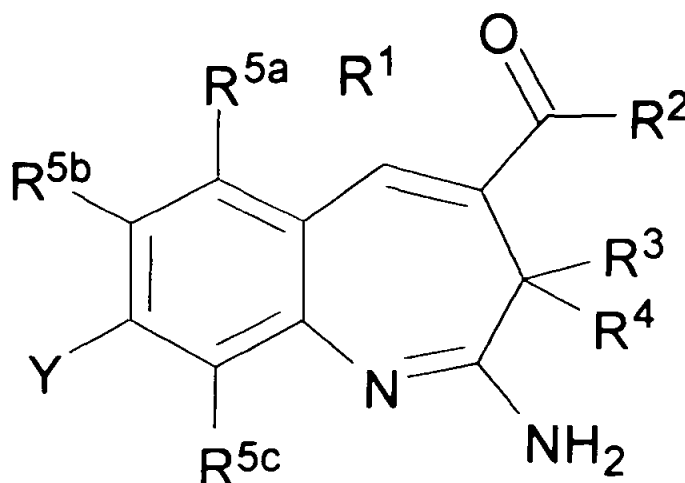
Fecha: 20 de Febrero de 2008

10

ANEXOS

- ☒ 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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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 y dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Opinión Escrita de la Autoridad de búsqueda internacional con su traducción.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

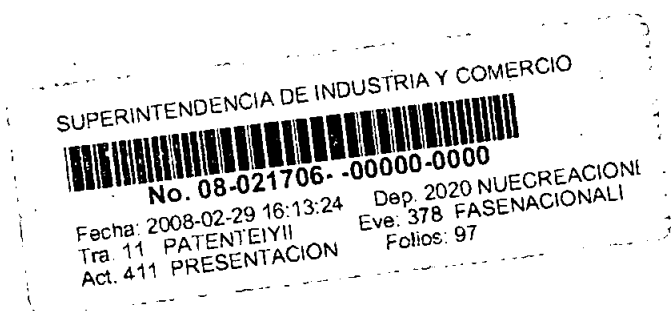
Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 14.790
CHA : FEBRERO 20 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	128395	20/02/2008	13,769,000.00

***** CONCEPTO *****

ST. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

✓

¢

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-07-18-452
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 22 de junio de 2006.

(firma: ilegible)

John R. Moore

Vicepresidente y Asesor Legal General

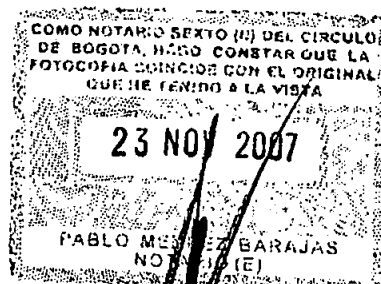
Array BioPharma Inc.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Mi comisión expira el 15 de octubre de 2007

Sello Notarial.



Sello

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

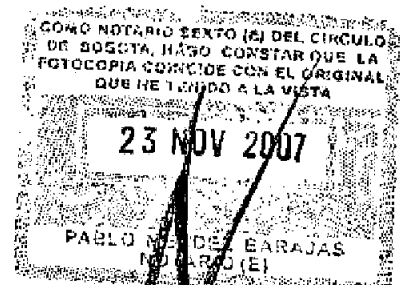
1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Susan E Elseberry
3. actuando como Notario Público, Estado de Colorado
4. lleva el sello/estampilla de Susan E Elseberry, Notario Público, Estado de Colorado

CERTIFICADO

5. en Denver, Colorado
6. este día 28 de junio de 2006
7. por Ginette Dennis, Secretario de Estado, Estado de Colorado
8. Certificado No. 119914
9. Sello/Estampilla
Sello del Estado de Colorado
10. Firma: (ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de julio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DETAMAYO



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 11 11 12:13

SECRETARÍA DE CALIFICACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
INTERIORES

Anexo 466642
Escobar
SECRETARÍA DE CALIFICACIONES
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIO SEATO (S) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

23 NOV 2007

PAULO MENDOZA GUTIERREZ
NOTARIO

4



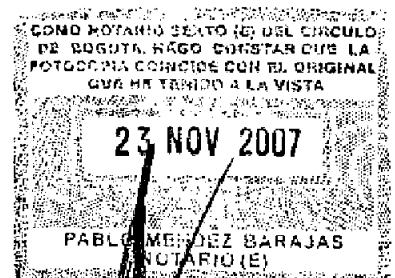
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by SUSAN E ELSBERRY
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of the SUSAN E ELSBERRY, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 28th day of June, 2006
7. By GINETTE DENNIS, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 119914.
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

GINETTE DENNIS



Los abajo firmados,

Array BioPharma Inc. Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del con domicilio en Estado de Delaware, E.U.A

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Junio, 2006

The undersigned,

Array BioPharma Inc. A Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware domiciled at United States of America.

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22 day of

John R. Moore
Vice President & General Counsel
Array BioPharma Inc.

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCUITO
DE BOGOTÁ, TRAGO CONTESTAR QUE LA
FOTOCOPIA DE ESTE DOCUMENTO ES
FIDELMENTE COPIADA DEL ORIGINAL
FIRMADO POR EL ABOGADO JOHN R. MOORE
EL 22 DE JUNIO DE 2006

3 NOV 2007

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Colorado {ss
Condado de Boulder
Hoy 22 de Junio de 2006 compareció
John R. Moore, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Vicepresidente Y asesor General
de Array BioPharma Inc.,
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware
domiciliada en la ciudad de Boulder
Condado de

Estado de Colorado, Estados Unidos de América
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
social; conforme a las leyes del Estado de

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Boulder

Estado de Colorado, con fecha 21 de Nov. 2000
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Colorado {ss
County of Boulder
On this 22 day of June, 2006,
personally John R. Moore
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the Vice
President, General Counsel of Array BioPharma Inc.
the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Boulder
domiciled at the City of Boulder State Co of
County of Boulder United States of America

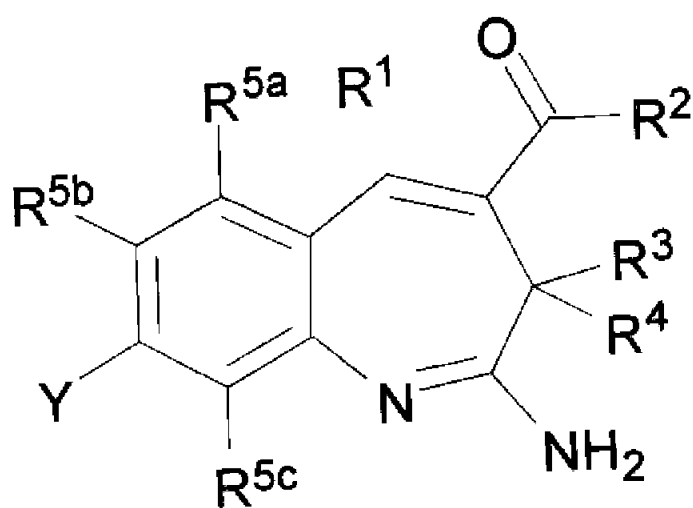
legally constituted for a period
of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of Delaware; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that
the purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Boulder, State of Colorado, under date of
November 21, 2000, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Marian E. Elsberry

My Commission Expires
October 15, 2007





JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ARRAY BIOPHARMA INC.

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2006/032098

ARTE FINAL (1)

9

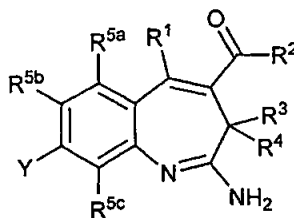
9

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 223/16	
(22) Fecha de solicitud: 29-02-08				(71) Solicitante(s) ARRAY BIOPHARMA INC.	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 32) Fecha (33) País				(72) Inventor(es) DOHERTY, George, A.; EARY, C. Todd; GRONEBERG, Robert, D. y JONES, Zachary.	
60/710,004				19-08-05- US	
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 19-03-08				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 01-03-07	
Fecha de presentación de la solicitud: 17-08-06				N° publicación: WO2007/024612 A3	
No. de solicitud PCT/ US2006/032098					
(54) Título: BENZOAZEPINAS 8-SUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la Fórmula



y metabolitos, solvatos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Y es CF₂CF₃, CF₂CF₂R⁶, o un anillo arilo o heteroarilo, en donde dichos anillos arilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquenilo, alquinilo, Br, CN, OH, NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, NR⁶SO₂R⁷, (alquilo C₁-C₆)amino, R⁶OC(=O)CH=CH₂-, SR⁶ y SO₂R⁶, y en donde dichos anillos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más grupos independientemente seleccionados de F, Cl, CF₃, CF₃O-, HCF₂O-, alquilo, heteroalquilo y ArO-;

R¹, R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, NR⁶R⁷, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, (alquilo C₁-C₆)amino, CH₃OCH₂O-, R⁶OC(=O)CH=CH₂-, NR⁶SO₂R⁷, SR⁶ y SO₂R⁶,

o R³ y R⁴ junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, en donde dicho anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, NR⁶R⁷, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, (alquilo C₁-C₆)amino, CH₃OCH₂O-, R⁶OC(=O)CH=CH₂-, NR⁶SO₂R⁷, SR⁶ y SO₂R⁶;

R² y R⁸ se seleccionan independientemente de H, OR⁶, NR⁶R⁷, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, NR⁶R⁷, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, (alquilo C₁-C₆)amino, CH₃OCH₂O-, R⁶OC(=O)CH=CH₂-, NR⁶SO₂R⁷, SR⁶ y SO₂R⁶;

R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} son independientemente H, F, Cl, Br, I, OMe, CH_3 , CH_2F , CHF_2 o CF_3 ; y

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, (alquilo C1-C6)amino, CH_3OCH_2O- , $R^6OC(=O)CH=CH_2$, $NR^6SO_2R^7$, SR^6 y SO_2R^6 ,

o R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, (alquilo C1-C6)amino, CH_3OCH_2O- , $R^6OC(=O)CH=CH_2$, $NR^6SO_2R^7$, SR^6 y SO_2R^6 .

Se retiran folios 11 y 12
Temple archivado.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 04020.001 WO	PARA FUTURAS ACCIONES ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2006/032098	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17/08/2006	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 19/08/2005
Solicitante ARRAY BIOPHARMA, INC.		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional. Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>5</u> hojas. ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según: ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, ☐ la traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para el propósito de la búsqueda internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)). b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla I. 2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☒ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así: 5. Respecto al resumen, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad. 6. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención- b. ☒ Ninguna de las figuras se publicara en el resumen.		

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/US2006/032098
A. CLASIFICACION DE MATERIA		
INV. C07D223/16 C07D403/10 A61K31/55		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) C07D A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, Dato CHEM ABS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 0 825 186 A1 (PFIZER [US]) 25 de Febrero de 1998 (1998-02-25) página 2, líneas 5-10 página 2, líneas 35-50 página 19, líneas 25-55 ----- --/--	1-23
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
° Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 1 de Marzo de 2007	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 14/03/2007	
Nombre y dirección de correo de ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax:(+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Jeanjean, Fabien	

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US2006/032098

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

ver hoja adicional

1. ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estaba acompañado de ninguna protesta.

CONTINUACION DE INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210

La autoridad de la Búsqueda internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

- 1. Reivindicaciones: 1-7 (todas en parte), 13, 14-23 (todas en parte)

Compuesto de la Reivindicación 1 donde Y es CF2CF3 o CF2CF2R6, su composición, uso y el kit que lo comprende

- 2. Reivindicaciones: 1-7 (todas en parte), 8-12, 14-23 (todas en parte)

Compuesto de la Reivindicación 1 donde Y es aril o heteroaril, su composición, uso y el kit que lo comprende

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/032098

Forma PCT/ISA/ 210 (anexo familia de patentes) (Abril 2005)

✓

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 04020.001WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/032098	International filing date (day/month/year) 17/08/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 19/08/2005
Applicant ARRAY BIOPHARMA, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D223/16 C07D403/10 A61K31/55

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)

C07D A61K

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, 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.
X	EP 0 825 186 A1 (PFIZER [US]) 25 February 1998 (1998-02-25) page 2, lines 5-10 page 2, lines 35-50 page 19, lines 25-55	1-23



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation 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 understand 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 combined 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

1 March 2007

Date of mailing of the international search report

14/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Jeanjean, Fabien

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:
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 6.4(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:

see additional sheet

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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7 (all part), 13, 14-23 (all part)

compound of claim 1 wherein Y is CF₂CF₃ or CF₂CF₂R₆, its composition, use and the kit comprising it.

2. claims: 1-7 (all part), 8-12, 14-23 (all part)

compound of claim 1 wherein Y is aryl or heteroaryl, its composition, use and the kit comprising it

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0825186	A1	25-02-1998	AT 216366 T	15-05-2002
			CA 2213108 A1	16-02-1998
			DE 69711996 D1	23-05-2002
			DE 69711996 T2	22-08-2002
			DK 825186 T3	22-07-2002
			ES 2173391 T3	16-10-2002
			JP 2978850 B2	15-11-1999
			JP 10087631 A	07-04-1998
			PT 825186 T	30-08-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
1 de Marzo de 2007 (01.03.2007)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2007/024612 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 223/16 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2006/032098

(22) Fecha de Registro Internacional: 17 de Agosto de 2006
(17.08.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/710,004 19 de Agosto de 2005 (19.08.2005) US

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto Estados Unidos): ARRAY BIOPHARMA, INC.[US/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301 (US).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante:(para US solamente): DOHERTY, George, A. [US/US]; 1830 Keota Ln, Superior, CO 80027 (US) EARY, Todd, C. [US/US]; 4214 Da Vinci Dr., Longmont, CO 80503 (US). GRONEBERG, Robert, D. [US/US]; 958 Yellow Pine Ave, Boulder, CO 80304 (US). JONES, Zachary [US/US]; 12558 McCella Ct., Broomfield, CO 80020 (US).

(74) Agentes: HAY, Martin, Alexander y col.; Martin, A. Hay & Co., 13 Queen Victoria Street, Macclesfield, Cheshire SK11 6LP (GB).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección nacional requerida): 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii))
- en cuanto a la facultad del solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii))
- relativo a la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv))

Publicado:

- Con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones.

(88) Fecha de publicación del Reporte de Búsqueda Internacional

10 de Mayo de 2007

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54)Título: BENZOAZEPINAS 8-SUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL

(57) Resumen: Se proveen composiciones y métodos útiles para la modulación de la señalización a través de los receptores tipo Toll TLR7 y/o TLR8. Las composiciones y métodos tienen uso en el tratamiento de autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto versus huésped, infección, sepsis, cáncer e inmunodeficiencia.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 March 2007 (01.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/024612 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 223/16 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)

CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:
PCT/US2006/032098

(22) International Filing Date: 17 August 2006 (17.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/710,004 19 August 2005 (19.08.2005) US

(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, LV, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): ARRAY BIOPHARMA, INC. [US/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301 (US).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DOHERTY, George, A. [US/US]; 1830 Keota Ln, Superior, CO 80027 (US). EARY, Todd, C. [US/US]; 4214 Da Vinci Dr., Longmont, CO 80503 (US). GRONEBERG, Robert, D. [US/US]; 958 Yellow Pine Ave., Boulder, CO 80304 (US). JONES, Zachary [US/US]; 12558 McCella Ct., Broomfield, CO 80020 (US).

Published:

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

(74) Agents: HAY, Martin, Alexander et al.; Martin A. Hay & Co., 13 Queen Victoria Street, Macclesfield, Cheshire SK11 6LP (GB).

(88) Date of publication of the International search report:
10 May 2007

(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,

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

(54) Title: 8-SUBSTITUTED BENZOAZEPINES AS TOLL-LIKE RECEPTOR MODULATORS

(57) Abstract: Provided are compositions and methods useful for modulation of signaling through the Toll-like receptors TLR7 and/or TLR8. The compositions and methods have use in the treatment of autoimmunity, inflammation allergy, asthma, graft rejection, graft versus host disease, infection, sepsis, cancer and immunodeficiency.

WO 2007/024612 A3

23

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

Ver forma PCT/ISA/220

PCT
OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA
INTERNACIONAL
(PCT Regla 43bis.1)

		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (Segunda hoja)	
Registro de referencia del solicitante o agente Ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/032098	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17.08.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 19.08.2005	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D223/16 C07D403/10 A61K31/55			
Solicitante ARRAY BIOPHARMA, INC			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases de la opinión ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial ☒ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional			

2. ACCIONES FUTURAS
Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

✓

25

Casilla No. I Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido con base en:
☒ La solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
☐ Una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el lenguaje de una traducción entregada para propósitos de la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla (s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US2006/032098

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicación Nos. 22-23 (aplicabilidad industrial)

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación N. 22-23 (aplicabilidad industrial) se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*).
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para la solicitud completa o para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ no fue posible formarse una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:
- ☐ presentó una lista de secuencias en papel cumpliendo con el estándar presentado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estaba disponible a la Autoridad de Búsqueda Internacional en un formato y manera aceptable a ella.
 - ☐ presentó una lista de secuencias en formato electrónico cumpliendo con el estándar presentado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estaba disponible a la Autoridad de Búsqueda Internacional en un formato y manera aceptable a ella.
 - ☐ pagó los derechos de presentación tardía requeridos para la presentación de una lista de secuencias en respuesta a una invitación bajo las Reglas 13ter.1(a) o (b).
- ☐ no fue posible formarse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con la lista de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no presentó dichas tablas en formato electrónico cumpliendo con los requerimientos técnicos presentados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estaban disponibles a la Autoridad de Búsqueda Internacional en un formato y manera aceptable a ella.
- ☐ las tablas relacionadas con la lista de secuencias nucleótidas y/o amino ácidas, si están en formato electrónico únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos presentados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver la Casilla Suplementaria para más detalles

26

Casilla No. IV Falta de Unidad en la invención

1. ☒ En respuesta a la invitación (Forma PCT/ISA/206) para pagar tasas adicionales, el solicitante en el límite de tiempo solicitado ha:
- ☒ Pagado tasas adicionales
 - ☐ Pagado tasas adicionales bajo protesta y, donde aplique la tasa de protesta
 - ☐ Pagado tasas adicionales bajo protesta, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó
 - ☐ Ni pagado tasas adicionales
2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se cumple y decidió, no invitar al solicitante a pagar tasas adicionales.
3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es:
- ☐ Cumplido
 - ☒ No cumplido por las siguientes razones:
ver hoja separada
4. En consecuencia, este reporte ha sido establecido con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:
- ☒ todas las partes
 - ☐ las partes relacionadas a las reivindicaciones Nos. 1-29, 33-39

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	1-23
	No: Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-23
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-21
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

7

10

Re Item III.

Las reivindicaciones 22 y 23 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item IV.

Esta Autoridad considera que hay 2 invenciones cubiertas por las reivindicaciones según se indicada así:

I) reivindicaciones 1-7 (todas las partes), 13, 14-23 (todas las partes) relacionadas con el compuesto de la reivindicación 1 donde Y es CF_2CF_3 o $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{R}^6$, su composición, uso y el kit que lo comprende.

II) reivindicaciones 1-7 (todas las partes), 8-12, 14-23 (todas las partes) relacionadas con el compuesto de la reivindicación 1 donde Y es arilo o heteroarilo, su composición, uso y el kit que lo comprende.

Las razones para las cuales las invenciones no están unidas como para formar un solo concepto inventivo general, según lo requiere la Regla 13.1 PCT, son así: la técnica anterior más cercana para la presente solicitud está representada por D1 (ver la referencia a continuación) relacionada con derivados de 2-aminobenzoazepina de fórmula I (p. 2, l. 35 a 50) donde Y puede ser CR^5 y donde R^5 puede ser CF_3 , arilo, heteroarilo. Estos compuestos son estimulantes inmunes con una variedad de actividades inmunomodulatorias y como tal son útiles en el tratamiento de mielosupresión asociada con quimioterapia contra el cáncer así como activación del sistema inmune para tratamiento contra el cáncer y en la prevención y tratamiento de infecciones virales, fungales, bacteriales y parasíticas (p. 2 l.5 a 10). D1 revela ejemplos específicos 23, 25 y 26 (ver la p. 19, l. 25 a 55). Los compuestos de la presente solicitud difieren en que Y es CF_2CF_3 o $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{R}^6$ y no CF_3 y Y es un arilo o heteroarilo sustituido cuyos sustituyentes no se revelan en D1.

El problema técnico implícito en las presentes reivindicaciones es visto como el suministro de compuestos adicionales para modular la función inmune para el tratamiento de condiciones que comprenden cáncer e infección.

28

La característica estructural común compartida por todas las alternativas de la presente solicitud es un 8-sustituido 2-aminobenzoazepina en la posición 4 por un grupo R^2 -CO-. En vista de los compuestos de D1 anteriormente mencionados de D1 (ej. 23, 25,26), esta característica técnica ya es conocida.

Además, estas alternativas no pertenecen a una clase reconocida de compuestos químicos en la técnica a la cual pertenece la invención.

Por lo tanto, a la solicitud le falta unidad de invención (Regla 13.1 PCT).

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Se hace referencia al siguiente documento:

D1 = EP0825186

2 Novedad

2.1 Primera invención

2.1.1 La materia objeto de la primera invención parece ser novedosa en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

2.1.2 El documento D1 revela (las preferencias en paréntesis que aplican a este documento): derivados de aminobenzoazepina de fórmula I (p. 2, l. 35 a 50) donde Y puede ser CR^5 y donde R^5 puede ser CF_3 .

El compuesto de la primera invención difiere en que Y es CF_2CF_3 o $CF_2CF_2R^6$ y no CF_3 .

Por lo tanto, se considera que la materia objeto de la primera invención es novedosa.

2.2 Segunda invención

30

2.2.1 La materia objeto de la segunda invención parece ser novedosa en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

2.2.2 El documento D1 revela (las referencias en paréntesis aplican a este documento): derivados de aminobenzoazepina de fórmula I (p. 2, l. 35 a 50) donde Y puede ser CR⁵ y donde que R⁵ puede ser un arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente y su composición farmacéutica (p. 24, cl. 7, l. 15 a 17). Los grupos arilo y heteroarilo del compuesto de la segunda invención tienen que ser sustituidos y los sustituyentes no se revelan en D1. Por lo tanto, se considera que la materia objeto de la segunda invención es novedosa.

3 Nivel Inventivo

3.1 Primera Invención

3.1.1 La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) PCT porque la materia objeto de la primera invención no comprende un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

3.1.2 El documento D1 es considerado como la técnica anterior más cercana a la materia objeto de la primera invención, y revela (las referencias en paréntesis aplican a este documento): derivados de 2-aminobenzoazepina de fórmula I (p. 2, l. 35 a 50) donde Y puede ser CR⁵ y donde R⁵ puede ser CF₃, arilo, heteroarilo. Estos compuestos son estimulantes inmunes con una variedad de actividades inmunomodulatorias y como tal son útiles en el tratamiento de mielosupresión asociada con quimioterapia contra el cáncer así como activación del sistema inmune para el tratamiento contra el cáncer y en la prevención y tratamiento de infecciones virales, fungales, bacteriales y parasíticas (p. 2 l. 5 a 10). D1 revela ejemplos específicos 23, 25 y 26 (ver la p. 19, l. 25 a 55) donde Y es CCF₃.

El problema que la presente invención pretende resolver puede ser por lo tanto considerado como el suministro de compuestos alternativos para modular una función inmune para el tratamiento de condiciones que comprendan cáncer e infección.

Puesto que los compuestos de la primera invención están muy cerca estructuralmente de aquellos de D1 (CF₂CF₃ en lugar de CF₃ en D1), sería obvio para la persona versada en la técnica que esta modificación menor del sustituyente en la posición 8 diera compuestos

útiles para el tratamiento de condiciones que comprenden cáncer e infección.

No puede considerarse que la solución propuesta en la primera invención de la presente solicitud comprenda un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT).

3.2 Segunda Invención

3.2.1 La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) PCT porque la materia objeto de la segunda invención no comprende un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

3.2.2 El documento D1 es considerado como la técnica anterior más cercana a la materia objeto de la primera invención, y revela (las referencias en paréntesis aplican a este documento): derivados de 2-aminobenzoazepina de fórmula I (p. 2, l. 35 a 50) donde Y puede ser CR⁵ y donde R⁵ puede ser un arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente y su composición farmacéutica (p. 24, cl. 7, l. 15 a 17). Los grupos arilo y heteroarilo del compuesto de la segunda invención tienen que ser sustituidos y los sustituyentes no se revelan en D1. Los compuestos de D1 son estimulantes inmunes con una variedad de actividades inmunomodulatorias y como tal son útiles en el tratamiento de mielosupresión asociada con quimioterapia contra el cáncer así como activación del sistema inmune para tratamiento contra el cáncer y en la prevención y tratamiento de infecciones virales, fungales, bacteriales y parasíticas (p. 2 l. 5 a 10). Por lo tanto, el problema que la presente invención pretende resolver puede ser considerado como el suministro de compuestos alternativos para modular una función inmune para el tratamiento de condiciones que comprendan cáncer e infección.

Puesto que los compuestos de la segunda invención están muy cerca estructuralmente de aquellos de D1 (Sustituyente bromo en lugar de sustituyente cloro en D1), sería obvio para la persona versada en la técnica que esta modificación menor del sustituyente sobre el arilo o heteroarilo diera compuestos útiles para el tratamiento de condiciones que comprendan cáncer e infección.

La solución propuesta en la segunda invención de la presente solicitud no puede considerarse que comprenda un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT).

Comentarios

- 1 El término "metabolito" presente en las reivindicaciones de la presente solicitud no es claro. Se le deja a la persona versada en la técnica una carga indebida cuando tiene que decidir cuáles compuestos están comprendidos por el término "metabolito".
- 2 La afirmación "No se desea limitar la invención a la construcción y proceso exactos mostrados según se describe anteriormente" no es clara. Implica que la materia objeto para la cual se busca protección puede ser diferente a aquella definida por las reivindicaciones, lo que resulta en una falta de claridad.
- 3 Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, la técnica anterior relevante revelada en el documento D1 no está mencionada en la descripción, ni este documento está definido ahí.

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/032098

International filing date (day/month/year)
17.08.2006

Priority date (day/month/year)
19.08.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D223/16 C07D403/10 A61K31/55

Applicant
ARRAY BIOPHARMA, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Jeanjean, Fabien

Telephone No. +49 89 2399-2920



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/032098

33

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

65

Box No. III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 22-23 (industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 22-23 (industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-23
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-23
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III.

Claims 22 and 23 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item IV.

This Authority considers that there are 2 inventions covered by the claims indicated as follows: :

I) claims 1-7 (all part), 13, 14-23 (all part) related to the compound of claim 1 wherein Y is CF_2CF_3 or $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{R}^6$, its composition, use and the kit comprising it.

II) claims 1-7 (all part), 8-12, 14-23 (all part) related to the compound of claim 1 wherein Y is aryl or heteroaryl, its composition, use and the kit comprising it.

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows: the closest prior art for the present application is represented by D1 (see reference below) relating to 2-aminobenzoazepine derivatives of formula I (p. 2, l. 35 to 50) wherein Y may be CR^5 and wherein R^5 may be CF_3 , aryl, heteroaryl. These compounds are immune stimulants with a variety of immunomodulatory activities and as such are useful in the treatment of myelosuppression associated with cancer chemotherapy as well as activation of the immune system for the treatment of cancer and in the prevention and treatment of viral, fungal, bacterial and parasitic infections (p. 2 l. 5 to 10). D1 discloses the specific examples 23, 25 and 26 (see p. 19, l. 25 to 55). The compounds of the present application differ in that Y is CF_2CF_3 or $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{R}^6$ and not CF_3 and Y is a substituted aryl or heteroaryl whose substituents are not disclosed in D1.

The technical problem underlying the present claims is seen in the provision of further compounds for modulating immune function for the treatment of conditions involving cancer and infection.

The common structural feature shared by all alternatives of the present application is a 8-substituted 2-aminobenzoazepine substituted at the position 4 by a R^2 -CO- group. In view of the above mentioned compounds of D1 (ex. 23, 25, 26), this technical feature is already known.

Furthermore these alternatives do not belong to a recognised class of chemical compounds in the art to which the invention pertains.

The application lacks therefore unity of invention (Rule 13.1 PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability on the two inventions; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following document:

D1 = EP0825186

2 Novelty

2.1 First invention

2.1.1 The subject-matter of the first invention seems to be new in the sense of Article 33(2) PCT.

2.1.2 The document D1 discloses (the references in parentheses applying to this document): aminobenzoazepine derivatives of formula I (p. 2, l. 35 to 50) wherein Y may be CR^5 and wherein R^5 may be CF_3 .

The compound of the first invention differ in that Y is CF_2CF_3 or $CF_2CF_2R^6$ and not CF_3 . The subject-matter of the first invention is therefore considered new.

2.2 Second invention

2.2.1 The subject-matter of the second invention seems to be new in the sense of Article 33(2) PCT.

2.2.2 The document D1 discloses (the references in parentheses applying to this document): aminobenzoazepine derivatives of formula I (p. 2, l. 35 to 50) wherein Y may be CR⁵ and wherein R⁵ may be an optionally substituted aryl or heteroaryl and its pharmaceutical composition (p. 24, cl. 7, l. 15 to 17). The aryl and heteroaryl groups of the compound of the second invention have to be substituted and the substituents are not disclosed in D1. The subject-matter of the second invention is therefore considered new.

3 Inventive step

3.1 First invention

3.1.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of the first invention does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

3.1.2 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of the first invention, and discloses (the references in parentheses applying to this document): 2-aminobenzoazepine derivatives of formula I (p. 2, l. 35 to 50) wherein Y may be CR⁵ and wherein R⁵ may be CF₃, aryl, heteroaryl. These compounds are immune stimulants with a variety of immunomodulatory activities and as such are useful in the treatment of myelosuppression associated with cancer chemotherapy as well as activation of the immune system for the treatment of cancer and in the prevention and treatment of viral, fungal, bacterial and parasitic infections (p. 2 l. 5 to 10). D1 discloses the specific examples 23, 25 and 26 (see p. 19, l. 25 to 55) wherein Y is CCF₃.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of alternative compounds for modulating immune function for the treatment of conditions involving cancer and infection.

Since the compounds of the first invention are very structurally close to those of D1 (CF₂CF₃ instead of CF₃ in D1), it would be obvious for the person skilled in the art that this minor modification of the substituent at the position 8 will give compounds useful for the

treatment of conditions involving cancer and infection.

The solution proposed in the first invention of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

3.2 Second invention

3.2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of the second invention does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

3.2.2 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of the first invention, and discloses (the references in parentheses applying to this document): aminobenzoazepine derivatives of formula I (p. 2, l. 35 to 50) wherein Y may be CR⁵ and wherein R⁵ may be an optionally substituted aryl or heteroaryl and its pharmaceutical composition (p. 24, cl. 7, l. 15 to 17). The aryl and heteroaryl groups of the compound of the second invention have to be substituted and the substituents are not disclosed in D1. The compounds of D1 are immune stimulants with a variety of immunomodulatory activities and as such are useful in the treatment of myelosuppression associated with cancer chemotherapy as well as activation of the immune system for the treatment of cancer and in the prevention and treatment of viral, fungal, bacterial and parasitic infections (p. 2 l. 5 to 10).

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of alternative compounds for modulating immune function for the treatment of conditions involving cancer and infection.

Since the compounds of the second invention are very structurally close to those of D1 (Bromo substituent instead of chloro substituent in D1), it would be obvious for the person skilled in the art that this minor modification of the substituent on the aryl or heteroaryl will give compounds useful for the treatment of conditions involving cancer and infection.

The solution proposed in the second invention of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/032098

Remarks

- 1 The term "metabolite" present in the claims of the present application is not clear. The person skilled in the art is left to an undue burden when he has to decide which compounds are encompassed by the term "metabolite".
- 2 The statement "it is not desired to limit the invention to the exact construction and process shown as describes above" is not clear. It implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity.
- 3 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

41

**BENZOAZEPINAS 8-SUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LOS
RECEPTORES TIPO TOLL**

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Se proveen composiciones y métodos útiles para la modulación de la señalización a través de los receptores tipo Toll TLR7 y/o TLR8. Las composiciones y métodos tienen uso en el tratamiento de autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto versus huésped, infección, sepsis, cáncer e inmunodeficiencia.

10

~

93

BENZOAZEPINAS 8-SUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL

Esta solicitud reivindica el beneficio bajo 35 U.S.C. § 119 de la solicitud provisional de patente de Estados Unidos número 60/710,004, presentada en Agosto 19, 2005, los contenidos de la cual son incorporados por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

Esta invención se relaciona con métodos y composiciones para modular la función inmune. Más específicamente, esta invención se relaciona con composiciones y métodos para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8.

Descripción del Estado de la Técnica

La estimulación del sistema inmune, que incluye la estimulación tanto de la inmunidad innata como la adaptativa, es un fenómeno complejo que puede ocasionar resultados fisiológicos protectores o adversos para el hospedero. En años recientes ha habido un creciente interés en los mecanismos que subyacen la inmunidad innata, que se cree inicia y soporta la inmunidad adaptativa. Este interés ha sido motivado en parte por el descubrimiento reciente de una familia de proteínas receptoras de reconocimiento de patrones altamente conservados conocidas como Receptores Tipo Toll (TLRs) que se cree que están involucradas en inmunidad innata como receptores de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Las composiciones y los métodos útiles para modular la inmunidad innata son por lo tanto de gran interés, ya que pueden afectar los enfoques terapéuticos de las condiciones que involucran autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de transplantes, enfermedad de transplante versus hospedero (GvHD), infección, cáncer, e inmunodeficiencia.

Los receptores tipo Toll (TLRs) son proteínas transmembranales tipo I que les permiten a los organismos (incluyendo mamíferos) detectar microbios e iniciar una respuesta inmune innata (Beutler, B., *Nature* 2004, **430**:257-263). Estos contienen dominios citoplásmicos homólogos y dominios extracelulares ricos en leucina y forman típicamente homodímeros que perciben señales extracelulares (o interiorizadas) y subsecuentemente inician una cascada de transducción de señal

vía moléculas adaptadoras tales como MyD88 (factor de diferenciación mieloide 88). Existe una homología tan alta en los dominios citoplásmicos de los TLRs que, inicialmente, se sugirió que existían vías de señalización similares para todos los TLRs (Re, F., Strominger, J. L., *Immunobiology* 2004, **209**:191-198). En efecto, todos los TLRs pueden activar MAP quinasas y NF- κ B; sin embargo, los perfiles de liberación de citoquina/quimoquina derivados de la activación de TLR parecen únicos para cada TLR.

Adicionalmente, la vía de señalización que estimulan las TLRs es muy similar a la vía que induce el receptor de citoquina IL-1R. Esto puede deberse a la homología que comparten estos receptores, i.e., los dominios TIR (homología Toll/IL-1R). Una vez el dominio TIR es activado en los TLRs y se recluta MyD88, se activa la familia IRAK de serina/ treonina quinasas, lo eventualmente promueve la degradación de I κ -B y la activación de NF- κ B (Means T. K.5 y cols. *Life Sci.* 2000, **68**:241- 258). Dado que parece que esta cascada está diseñada para permitir estímulos extracelulares para promover eventos intracelulares, hay evidencia de que algunos TLRs migran a los endosomas donde también puede iniciarse la señalización.

Este proceso puede permitir el contacto íntimo con microbios engolfados y encaja con el papel que juegan estos receptores en la respuesta inmune innata (Underhill, D. M., y cols., *Nature* 1999, **401**:811-815). Este proceso podría permitir también que los ácidos nucleicos hospederos, liberados por los tejidos dañados (por ejemplo, en enfermedad inflamatoria) o apoptosis, activaran una respuesta vía presentación endosómica. Entre los mamíferos, hay 11 TLRs que coordinan esta rápida respuesta. Una hipótesis que planteó hace muchos años (Janeway, C. A., Jr., *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1989, **54**:1-13) que la respuesta inmune innata inicia la respuesta inmune adaptativa a través del patrón de activación de TLR causada por microbios ha sido corroborada. Por consiguiente, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) presentados por un diverso grupo de organismos infecciosos resulta en una respuesta inmune innata que involucra ciertas citoquinas, quimoquinas y factores de crecimiento seguidos de una respuesta inmune adaptativa precisa vinculada al patógeno infeccioso vía presentación de antígeno que resulta en la producción de anticuerpos y la generación de células T citotóxicas.

El lipopolisacárido bacteriano gram-negativo (LPS) ha sido considerado por mucho tiempo como un adyuvante y estimulante inmune y como una herramienta farmacológica para inducir una reacción inflamatoria en mamíferos similar al shock séptico. Usando un enfoque genético, se identificó al TLR4 como el receptor para LPS. El descubrimiento de que LPS es un agonista de TLR4 ilustra la utilidad de la modulación de TLR para vacunas y terapia de enfermedades humanas (Aderem, A.; Ulevitch, R. J., *Nature* 2000, **406**:782-787). Ahora se considera que varios agonistas de TLR pueden activar células B, neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, células endoteliales y diversos tipos de epitelios además de regular la proliferación y apoptosis de ciertos tipos de células.

Hasta la fecha, TLR7 y TLR8, que son de algún modo similares, han sido caracterizados como receptores para ARN de hebra sencilla encontrados en compartimientos endosomales y por lo tanto se piensa que son importantes para la respuesta inmune al desafío viral. El Imiquimod, un fármaco anti-viral/anti-cáncer tópico aprobado, ha sido descrito recientemente como un agonista de TLR7 que ha demostrado eficacia clínica en ciertos desórdenes de la piel (Miller R. L., y cols., *Int. J. Immunopharm.* 1999, **21**:1-14). Este fármaco de molécula pequeña ha sido descrito como un mimético natural de de ARNss. El TLR8 se describió por primera vez en el año 2000 (Du, X., y cols., *European Cytokine Network* 2000 (Sept.), **11**(3):362-371) y rápidamente se le atribuyó que estaba involucrado con la respuesta inmune innata a la infección viral (Miettinen, M., y cols., *Genes and Immunity* 2001 (Oct.), **2**(6):349-355).

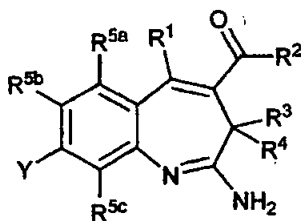
Recientemente, se reportó que ciertos compuestos de imidazoquinolina que tienen actividad antiviral son ligandos de TLR7 y TLR8 (Hemmi H., y cols. (2002) *Nat. Immunol.* **3**:196-200; Jurk M., y cols. (2002) *Nat. Immunol.* **3**:499). Las imidazoquinolinas son activadores sintéticos potentes de las células inmunes con propiedades antivirales y antitumorales. Usando macrófagos de ratones silvestres y deficientes en MyD88, Hemmi y cols. reportaron recientemente que dos imidazoquinolinas, imiquimod y resiquimod (R848), inducen el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 12 (IL-12) y activan el NF- κ B sólo en las células silvestres, consistente con la activación a través de TLR (Hemmi H., y cols. (2002) *Nat. Immunol.* **3**:196-200). Los macrófagos de ratones deficientes en TLR7 pero no en otros TLRs no produjeron citoquinas detectables en respuesta a estas imidazoquinolinas. Adicionalmente, las imidazoquinolinas indujeron la proliferación dependiente de dosis de células B de bazo y la activación de las cascadas de

señalización intracelular en células de ratones de tipo silvestre pero no TLR7-/- . El análisis de luciferasa estableció que la expresión de TLR7 humano, pero no de TLR2 o TLR4, en células embrionarias de riñón humano resultan en activación de NF- κ B en respuesta a resiquimod. Los hallazgos de Hemmi y cols. sugieren por lo tanto que estos compuestos de imidazoquinolina son ligandos no naturales de TLR7 que pueden inducir la señalización a través de TLR7. Recientemente, se reportó que R848 es también un ligando para TLR8 humano (Jurk M., y cols. (2002) *Nat. Immunol.* 3:499).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Las composiciones aquí descritas son útiles para modular respuestas inmunes *in vitro* e *in vivo*. Dichas composiciones encontrarán uso en varias aplicaciones clínicas, tal como en métodos para tratar condiciones que involucran actividad inmune indeseada, incluyendo desórdenes inflamatorios y autoinmunes.

Más específicamente, un aspecto de esta invención, se provee un compuesto de Fórmula I



y metabolitos, solvatos, tautómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Y, R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} son como se define aquí más adelante.

La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o un solvato, metabolito, profármaco farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los inventivos compuestos pueden ser usados de manera ventajosa en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. De manera acorde, esta invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o un solvato, metabolito, profármaco farmacéuticamente aceptable, o sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico.

Esta invención provee además métodos para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprende poner en contacto una célula que expresa TLR7 y/o TLR8 con una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o un solvato, metabolito, profármaco farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el método inhibe la señalización inmunoestimulante mediada por TLR7 y/o TLR8.

10

Esta invención provee adicionalmente métodos para modular la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en un sujeto, que comprende administrar a un paciente que tiene o está en riesgo de desarrollar inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8, un compuesto de Fórmula I o un solvato, metabolito, profármaco farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir o promover la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en el sujeto.

15

Esta invención provee adicionalmente métodos para tratar una condición o desorden tratable mediante modulación de actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8, que comprende administrar a un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, por ejemplo un humano, que tiene o está en riesgo de desarrollar dicha condición o desorden, un compuesto de Fórmula I o un solvato, metabolito, profármaco farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para tratar dicha condición o desorden.

20

25

Esta invención provee además métodos para modular el sistema inmune de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero un compuesto de Fórmula I, o un solvato, metabolito, profármaco farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para modular dicho sistema inmune.

30

Adicionalmente, se provee un compuesto de Fórmula I, o un solvato, profármaco farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento en el tratamiento de las enfermedades o condiciones aquí descritas en un mamífero, por ejemplo, un humano, que sufre dicha

35

enfermedad o condición. También se provee el uso de un compuesto de Fórmula I, o un solvato, metabolito, profármaco farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y condiciones aquí descritas en un mamífero, por ejemplo un humano, que sufre dicha enfermedad.

Esta invención provee adicionalmente kits que comprenden uno o más compuestos de Fórmula I, o un solvato, metabolito, profármaco farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender adicionalmente un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico.

Las ventajas adicionales y características novedosas de esta invención serán establecidas en parte en la descripción que sigue, y en parte serán aparentes a aquellas personas versadas en la materia tras examinar la siguiente descripción o podrán ser aprendidas mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden ser entendidas y logradas mediante los procedimientos, combinaciones, composiciones, y métodos particularmente señalados en las reivindicaciones agregadas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los dibujos acompañantes, que se incorporan aquí y forman parte de la descripción, ilustran realizaciones no limitantes de la presente invención, y junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

En las Figuras:

La Figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 7.

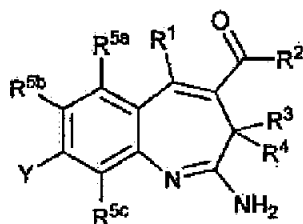
La Figura 2 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8.

La Figura 3 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 12.

La Figura 4 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 24.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En algunos aspectos, la invención provee composiciones y métodos útiles para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. Más específicamente, un aspecto de esta invención provee un compuesto de Fórmula I



I

y metabolitos, solvatos, tautómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Y es CF_2CF_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{R}^6$, o un anillo arilo o heteroarilo, en donde dichos anillos arilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquenilo, alquinilo, Br, CN, OH, NR^6R^7 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -, SR^6 y SO_2R^6 , y en donde dichos anillos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más grupos independientemente seleccionados de F, Cl, CF_3 , CF_3O -, HCF_2O -, alquilo, heteroalquilo y ArO -;

R^1 , R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ -, $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, SR^6 y SO_2R^6 ,

o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están enlazados forman un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, en donde dicho anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ -, $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, SR^6 y SO_2R^6 ;

R^2 y R^8 se seleccionan independientemente de H, OR^6 , NR^6R^7 , alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$,

$C(=O)NR^6R^7$, (alquilo C_1-C_6)amino, CH_3OCH_2O- , $R^6OC(=O)CH=CH_2-$, $NR^6SO_2R^7$, SR^6 y SO_2R^6 ;

5 R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} son independientemente H, F, Cl, Br, I, OMe, CH_3 , CH_2F , CHF_2 o CF_3 ; y

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, (alquilo C_1-C_6)amino, CH_3OCH_2O- , $R^6OC(=O)CH=CH_2-$, $NR^6SO_2R^7$, SR^6 y SO_2R^6 ,

15 o R^6 y R^7 junto con el átomo al que están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, (alquilo C_1-C_6)amino, CH_3OCH_2O- , $R^6OC(=O)CH=CH_2-$, $NR^6SO_2R^7$, SR^6 y SO_2R^6 .

En algunas realizaciones, R^1 , R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno.

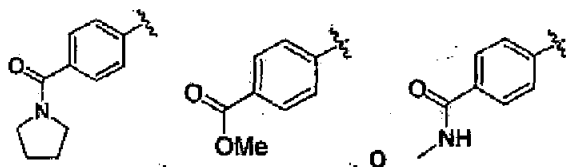
En algunas realizaciones, R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son cada uno hidrógeno.

25 En algunas realizaciones de dicho compuesto de Fórmula I, R^2 es OR^6 . En ciertas realizaciones, R^6 es alquilo, tal como alquilo (C_{1-4}). En realizaciones particulares, R^6 es etilo.

30 En algunas realizaciones de dicho compuesto de Fórmula I, R^2 es NR^6R^7 . En algunas realizaciones, R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo, tal como alquilo(C_{1-6}), o heteroalquilo, tal como alcoxi(C_{1-4})alquilo(C_{2-4}). En realizaciones particulares, R^6 y R^7 son independientemente H, etilo, propilo, o $CH_2CH_2OCH_3$.

35 En algunas realizaciones de dicho compuesto de Fórmula I, Y es arilo, tal como fenilo. En ciertas realizaciones, dicho arilo está sustituido con $C(=O)R^8$, tal como en para- $R^8C(=O)$ fenilo. En algunas realizaciones, R^8 es OR^6 , NR^6R^7 o heterocicloalquilo. En algunas realizaciones, R^6 y R^7 son independientemente H o

alquilo, tal como alquilo(C₁₋₆). En ciertas otras realizaciones, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo azacicloalquilo, tal como pirrolidinilo. En realizaciones particulares, Y es



5

En algunas realizaciones de dicho compuesto de Fórmula I, Y es CF₂CF₃.

El término "alquilo" como se usa aquí se refiere a un radical hidrocarburo saturado monovalente lineal o ramificado que tiene de uno a doce, incluyendo uno a diez átomos de carbono, uno a seis átomos de carbono y uno a cuatro átomos de carbono, en donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos adelante. Ejemplos de radicales alquilo incluyen fragmentos hidrocarburo C₁- C₁₂ tales como, pero no limitados a: metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, y 1-octilo.

El término "alquénilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o de cadena ramificada que tiene de dos a 10 átomos de carbono, incluyendo dos a seis átomos de carbono y dos a cuatro átomos de carbono, y al menos un doble enlace, y que incluye, pero no está limitado a, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares, en donde el radical alquénilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes aquí descritos, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o de manera alternativa, orientaciones "E" y "Z". El término "alquénilo" incluye alilo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono, incluyendo dos a 10 átomos de carbono, dos a seis átomos de carbono y dos a cuatro átomos de carbono, que contiene al menos un enlace triple. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares, en donde el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes aquí descritos.

Los términos "carbociclo," "carbociclilo," o "cicloalquilo" son usados aquí de manera intercambiable y se refieren a un radical hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a doce átomos de carbono, incluyendo de tres a diez átomos de carbono y de tres a seis átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye estructuras de cicloalquilo monocíclico y policíclico (e.g., bicíclico y tricíclico), en donde las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado a un anillo heterocicloalquilo o cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo arilo o heteroarilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, e.g. dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas puenteados tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, y biciclo[3.2.2]nonano. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones sustituibles con uno o más sustituyentes aquí descritos. Dichos grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono-alquilamino (C₁-C₆), di-alquilamino (C₁-C₆), alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo (C₁-C₆), monoalquilamino (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆) y dialquilamino(C₁-C₆) alquilo(C₁-C₆).

El término "cicloalquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado que tiene de tres a diez átomos de carbono, incluyendo de tres a seis átomos de carbono, y que tiene al menos un doble enlace dentro del carbociclo.

El término "heteroalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal o de cadena ramificada de uno a doce átomos de carbono, incluyendo de uno a seis átomos de carbono y de uno a cuatro átomos de carbono, en donde al menos uno de los átomos de carbono es reemplazado con un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, y en donde el radical puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo (i.e., el heteroátomo puede aparecer en la mitad o al final del radical). El radical heteroalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes aquí descritos. El término "heteroalquilo" abarca radicales alcoxi y heteroalcoxi.

Los términos "heterocicloalquilo," "heterociclo" y "heterociclilo" se usan aquí de manera intercambiable y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos de anillo en donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de los átomos de anillo C, donde uno o más átomos de anillo puede estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos adelante. El radical puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. El término incluye adicionalmente sistemas de anillo fusionado que incluyen un heterociclo fusionado a un grupo aromático. "Heterocicloalquilo" incluye también radicales donde los radicales heterociclo están fusionados con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tetanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dítianilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo quinolizinito y N-piridil ureas. Los fragmentos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos precedentes, al derivarse de los grupos listados anteriormente, pueden estar C-enlazados o N-enlazados en donde sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (N-enlazado) o pirrol-3-ilo (C-enlazado). Adicionalmente, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (N-enlazado) o imidazol-3-ilo (C-enlazado). Un ejemplo de un grupo heterocíclico en donde 2 átomos de carbono

53

de anillo están sustituidos con fragmentos oxo (=O) es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo aquí no están sustituidos, o según se especifique, están sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, dichos grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono-alquilamino (C₁-C₆), di-alquilamino (C₁-C₆), alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino-alquilo(C₁-C₆), mono-alquilamino(C₁-C₆) alquilo(C₁-C₆) y di-alquilamino(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆).

10

El término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente que tiene un solo anillo (e.g., fenilo), anillos múltiples (e.g., bifenilo), o anillos múltiples condensados en donde al menos uno es aromático, (e.g., 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, etc.), que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo.

15

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6, ó 7 miembros e incluye sistemas de anillos fusionados (de los cuales al menos uno es aromático) de 5-10 átomos que contiene al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los fragmentos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo, e hidroxilo.

20

25

30

El término "halógeno" representa flúor, bromo, cloro, y yodo.

35 El término "oxo" representa =O.

12

En general, los varios fragmentos o grupos funcionales de los compuestos de Fórmula I pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados para los propósitos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹SO₂R², -SO₂NR¹R², -C(O)R¹, -C(O)OR¹, -OC(O)R¹, -NR¹C(O)OR², -NR¹C(O)R², -C(O)NR¹R², -NR¹R², -NR¹C(O)N³R⁴, -NR¹C(NCN)NR²R³, -OR¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, donde R¹, R² y R³ son independientemente H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo.

Debe entenderse que en ocasiones donde se usan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente enlazado a una estructura, el primer radical nombrado se considerado como el terminal y el último radical nombrado se considerado como el enlazado a la estructura en cuestión. De esta manera, por ejemplo, un radical arilalquilo está enlazado a la estructura en cuestión mediante el grupo alquilo.

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; dichos compuestos pueden por lo tanto ser producidos como estereoisómeros individuales (R) o (S) o como mezclas de los mismos. A menos que se indique de otra manera, la descripción o el nombramiento de un compuesto particular en la descripción y las reivindicaciones pretende incluir tanto los enantiómeros individuales, como las mezclas de diastereómeros, racémicas u otras, de los mismos. De manera acorde, esta invención también incluye todos estos isómeros, incluyendo mezclas diastereoméricas, diastereómeros puros y enantiómeros puros de la Fórmula I. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales con base en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos conocidos por aquellos versados en la materia, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla de enantiómeros en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (e.g., alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (e.g., hidrolizando) los diastereómeros individuales a los correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros también pueden ser separados mediante el uso de una columna quiral de HPLC. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en el arte (ver discusión en el Capítulo 4 de

"Advanced Organic Chemistry", 4th edition, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

En las estructuras mostradas aquí, donde no está especificada la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, se contemplan entonces todos los estereoisómeros y se incluyen como compuestos de la invención. En donde se especifique la estereoquímica mediante una cuña o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero está especificado y definido.

Un estereoisómero simple, e.g. un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero se puede obtener mediante resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wiloen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, **113**(3):283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método apropiado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos derivatizantes quirales, separación de los diastereómeros, y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales. Ver: *Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology*, Irving W. Warner, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

Según el método (1), las sales diastereoméricas pueden ser formadas mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que muestran funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se puede inducir la separación de las sales diastereoméricas mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico pueden resultar en la formación de las sales diastereoméricas.

De manera alternativa, según el método (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden

- 5 formar haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguidos de la separación de los diastereómeros e hidrólisis para dar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica involucra hacer ésteres quirales, por ejemplo un éster de mentilo tal como cloroformiato de mentilo (-), en
- 10 presencia de base, o éster Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III, (1982) *J. Org. Chem.* **47**:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro RMN para la presencia de los dos diastereómeros o enantiómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisoméricos pueden ser separados y aislados mediante cromatografía de fase normal y
- 15 reversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Mediante el método (3), puede separarse una mezcla racémica de dos enantiómeros mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral (*Chiral Liquid Chromatography* (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* **513**:375-378).
- 20 Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden ser distinguidos mediante métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

- En adición a los compuestos de Fórmula I, la invención también incluye solvatos,
- 25 profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

El término "solvato" se refiere a un agregado de una molécula con una o más moléculas de solvente.

- 30 Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que puede convertirse bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. Los profármacos incluyen compuestos en donde un residuo de aminoácido, o una
- 35 cadena de polipéptido de dos o más (e.g., dos, tres o cuatro) residuos de aminoácido se une covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo de compuestos amino libre, hidroxilo o ácido carboxílico de compuestos de la

presente invención. Los residuos de aminoácido incluyen pero no están limitados a los 20 aminoácidos de ocurrencia natural comúnmente designados mediante símbolos de tres letras y también incluyen fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gama-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargiloglicina, sarcosina, metionina sulfona y tert-butilglicina. Ejemplos particulares de profármacos de esta invención incluyen un compuesto de Fórmula I unido covalentemente a un residuo fosfato o un residuo de valina.

También se abarcan tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivatizar como amidas o ésteres de alquilo. Como otro ejemplo, los compuestos de esta invención que comprenden grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar como profármacos convirtiendo el grupo hidroxilo en grupos tales como, pero no limitados a, éster fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato, o grupos fosforiloximetiloxycarbonilo, como se planteó en *Advanced Drug Delivery Reviews*, (1996) 19:115. Los profármacos carbamato de los grupos hidroxilo y amino también están incluidos, como lo son los profármacos de carbonato, ésteres sulfonato y ésteres sulfato de grupos hidroxilo. La derivatización de grupos hidroxilo como ésteres (aciloxi)metil y (aciloxi)etil en donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describió anteriormente, también se abarca. Los profármacos de este tipo son descritos en *J Med. Chem.*, (1996) 39:10. Ejemplos más específicos incluyen el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloximetilo (C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi(C_1-C_6))etil, 1-metil-1-(alcanoiloxi(C_1-C_6))etil, alcóxicarboniloximetil(C_1-C_6), N-alcóxicarboniloaminometil(C_1-C_6), succinilo, alcanilo(C_1-C_6), α -aminoalcanilo(C_1-C_4), arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, en donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos de ocurrencia natural, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O \text{ alquilo}(C_1-C_6))_2$ o glicosilo (el radical que resulta de la remoción de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Las aminas libres también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o

58

fosfonamidas. Todos estos fragmentos de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen, pero no están limitados a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico. Por ejemplo, un profármaco se puede formar mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'- carbonilo donde R y R' son cada uno independientemente alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₇), bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o un α-aminoacilo-natural α-aminoacilo natural, C(OH)C(O)OY en donde Y es H, alquilo(C₁-C₆), o bencilo, -C(OY₀)Y₁ en donde Y₀ es alquilo(C₁-C₄) y Y₁ es alquilo(C₁-C₆), carboxialquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N- alquilaminoalquilo(C₁-C₆), -C(Y₂)Y₃ en donde Y₂ es H o metilo y Y₃ es mono-N- o di-N,N- alquilamino(C₁-C₆), morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Para ejemplos adicionales de derivados de profármacos, ver, por ejemplo, a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, y cols. (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs" por H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, (1992); 8:1-38 d) H. Bundgaard, y cols., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, (1988) 77:285; y e) N. Kakeya, y cols., *Chem. Pharm. Bull.*, (1984) 32:692, cada uno de los cuales se incorpora específicamente aquí por referencia.

Un "metabolito farmacéuticamente activo" es un producto farmacológicamente activo producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden ser identificados usando técnicas de rutina conocidas en el arte y sus actividades pueden ser determinadas usando pruebas tales como aquellas descritas aquí.

Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto se pueden identificar usando técnicas de rutina conocidas en el arte.

Una "sal farmacéuticamente aceptable", a menos que se indique de otra manera, incluye sales que retienen la efectividad biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera. Un compuesto de la invención puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos grupos funcionales, y de acuerdo con esto puede reaccionar con cualquiera de un grupo de bases

66

orgánicas o inorgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente incluyen aquellas sales preparadas mediante la reacción de compuestos de la presente invención con un ácido orgánico o mineral o una base inorgánica, incluyendo

5 dichas sales sulfatos, piro sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexino-

10 1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1 -sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, y mandelatos. Dado que un único compuesto de la presente

15 invención puede incluir más de un fragmento ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o tri-sales en un único compuesto.

Si el compuesto inventivo es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede ser preparada mediante cualquier método adecuado disponible en

20 el arte, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un compuesto ácido, particularmente un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido

25 salicílico, un ácido piranosico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxí ácido tal como ácido cítrico, o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico como ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

30

Si el compuesto inventivo es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede ser preparada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica. Ejemplos de sales inorgánicas adecuadas incluyen aquellas formadas con metales alcalinos y

35 alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Ejemplos de sales de bases orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)amonio, feniletilbencilamina,

dibenciletilendiamina, y sales similares. Otras sales de fragmentos ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con prócaína, quinina y N-metilglucosamina, mas sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

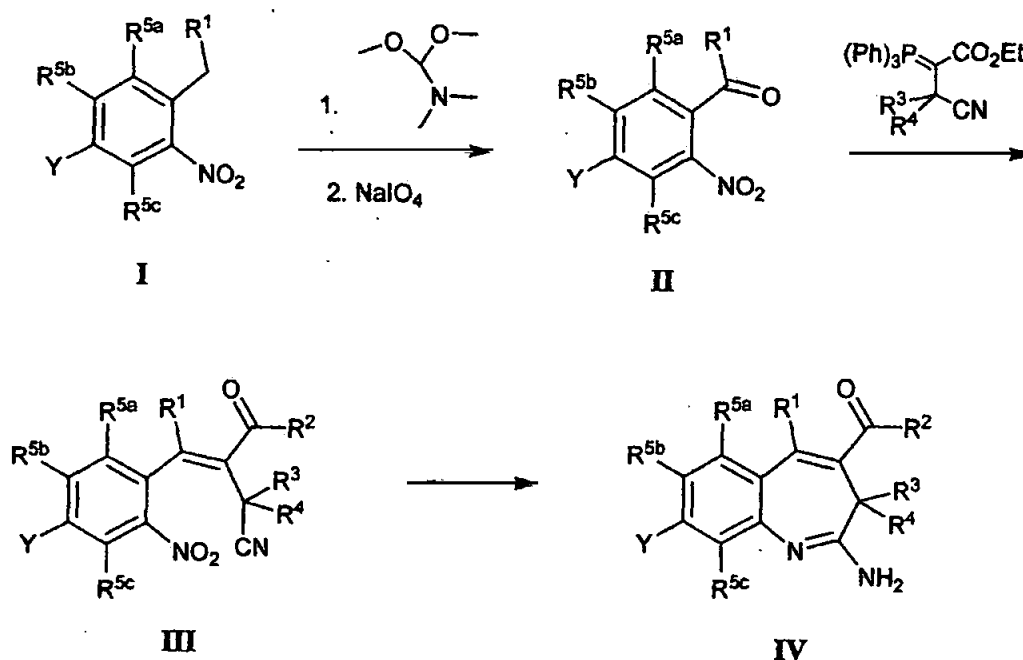
5

La presente invención también provee sales de compuestos de Fórmula I que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, pero que pueden ser útiles como intermediarios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula I y/o separar enantiómeros de compuestos de Fórmula I.

10

Los compuestos inventivos pueden prepararse utilizando las rutas de reacción y esquemas de síntesis como se describió en el Esquema 1, empleando las técnicas disponibles en el arte utilizando materiales de partida fácilmente disponibles o que se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos descritos en los ejemplos y Figuras 1-4 o utilizando métodos conocidos en el arte.

15



Esquema I

En el esquema I, los compuestos de Fórmula II se pueden preparar a partir de un alquil areno de Fórmula I mediante tratamiento con dimetilformamida dimetil acetal con o sin el uso de pirrolidina (*J Org. Chem.*, (1986), **51**(26), 5106-5110) en DMF a 70-90 °C. El intermediario crudo (no se muestra) se puede fragmentar al aldehído de Fórmula II con NaIO₄ en THF/amortiguador de fosfato pH 7.2 a o aproximadamente a temperatura ambiente. El aldehído de Fórmula II se puede olefinar con iluro de fosonio en tolueno a temperaturas que varían entre 70 y 110

°C (1-16 horas) para dar compuestos de Fórmula III. Los compuestos de Fórmula IV se pueden preparar a partir de un compuesto de Fórmula III utilizando polvo de hierro en ácido acético. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas alrededor de 90 °C durante alrededor de 3 - 14 horas.

5

Se anota que algunas de las preparaciones de los compuestos de Fórmula I aquí descritas pueden requerir protección de funcionalidades remotas. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad y de las condiciones usadas en los métodos de preparación y puede ser fácilmente determinada por aquellos versados en la materia. Tales métodos de protección/desprotección son bien conocidos para aquellos versados en la materia.

Los compuestos de la invención encuentran utilidad en una variedad de aplicaciones. Por ejemplo, en ciertos aspectos, la invención provee métodos para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. Los métodos de la invención son útiles, por ejemplo, cuando es deseable alterar la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 en respuesta a un ligando de TLR7 y/o TLR8 apropiado o a un agonista de la señalización de TLR7 y/o TLR8.

20

Tal como se usan aquí, los términos "ligando de TLR7 y/o TLR8", "ligando para TLR7 y/o TLR8", y "agonista de señalización de TLR7 y/o TLR8" se refieren a una molécula, diferente a un compuesto de Fórmula I, que interactúa directa o indirectamente con TLR7 y/o TLR8 a través de un dominio de TLR7 y/o TLR8 diferente del dominio TLR8, e induce la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. En ciertas realizaciones, un ligando de TLR7 y/o TLR8 es un ligando natural, i.e., un ligando de TLR7 y/o TLR8 que se encuentra en la naturaleza. En ciertas realizaciones, un ligando TLR7 y/o TLR8 se refiere a una molécula diferente al ligando natural de TLR7 y/o TLR8, e.g., una molécula preparada mediante actividad humana.

El término "modular" como se usa aquí con respecto a los receptores TLR7 y/o TLR8 significa la mediación de una respuesta farmacodinámica en un sujeto (i) inhibiendo o activando el receptor, o (ii) afectando directa o indirectamente la regulación normal de la actividad del receptor. Los compuestos que modulan la actividad del receptor incluyen agonistas, antagonistas, agonistas/antagonistas

62

mixtos y compuestos que afectan directa o indirectamente la regulación de la actividad del receptor.

El término "agonista" se refiere a un compuesto que, en combinación con un receptor (e.g., un TLR), puede producir una respuesta celular. Un agonista puede ser un ligando que se enlaza directamente al receptor. De manera alternativa, un agonista se puede combinar indirectamente con un receptor, por ejemplo, (a) formando un complejo con otra molécula que se enlaza directamente al receptor, o (b) resultando de cualquier manera en la modificación de otro compuesto de modo que el otro compuesto se enlace directamente al receptor. Se puede hacer referencia a un agonista como un agonista de un TLR particular (e.g., un agonista de TLR7 y/o TLR8).

El término "antagonista" como se utiliza aquí se refiere a un compuesto que compite con un agonista o agonista inverso para enlazarse a un receptor, bloqueando de ese modo la acción de un agonista o agonista inverso sobre el receptor. Sin embargo, un antagonista no tiene efecto sobre la actividad constitutiva del receptor. Más específicamente, un antagonista es un compuesto que inhibe la actividad de TLR7 o TLR8 en el receptor TLR7 o TLR8, respectivamente.

"Inhibir" se refiere a cualquier reducción medible de la actividad biológica. Por consiguiente, tal como se usa aquí, se puede hacer referencia a "inhibir" o "inhibición" como un porcentaje de un nivel normal de actividad.

En un aspecto de esta invención, un método para tratar una condición o desorden tratable mediante la modulación de actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8 en un sujeto, comprende administrar a dicho sujeto una composición de Fórmula I en una cantidad efectiva para tratar la condición o desorden. El término "mediado por TLR7 y/o TLR8 " se refiere a una actividad biológica o bioquímica que resulta de la función de TLR7 y/o TLR8.

Las condiciones y desórdenes que se pueden tratar mediante los métodos de esta invención incluyen, pero no están limitadas a, cáncer, enfermedades asociadas con el complejo inmune, desórdenes inflamatorios, inmunodeficiencia, rechazo de injertos, enfermedad de injerto versus hospedero, alergias, asma, infección, y sepsis. Más específicamente, los métodos útiles en el tratamiento de condiciones

63

que involucran autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injertos, y GvHD emplearán generalmente compuestos de Fórmula I que inhiben la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 en respuesta a un agonista de señalización o ligando de TLR7 y/o TLR8 adecuado. De manera alternativa, los métodos útiles en el tratamiento de condiciones que involucran infección, cáncer, e inmunodeficiencia emplearán generalmente compuestos de Fórmula I que aumenten la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 en respuesta a un ligando de TLR7 y/o TLR8 apropiado. En algunos casos, las composiciones se pueden usar para inhibir o promover la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 en respuesta a un agonista de señalización o ligando de TLR7 y/o TLR8. En otros casos, las composiciones se pueden usar para inhibir o promover la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en un sujeto.

El término "tratar" como se utiliza aquí, a menos que se indique de otra manera, significa al menos la mitigación de una condición de enfermedad en un mamífero, tal como un humano, e incluye, pero no está limitado a, modular y/o inhibir la condición de la enfermedad, y/o aliviar la condición de la enfermedad a la que tal término aplica, o uno o más síntomas de dicho desorden o condición.

El término "tratamiento" como se utiliza aquí, a menos que se indique de otra manera, se refiere al acto de tratar, siendo "tratar" como se definió inmediatamente arriba.

Como se usan aquí, los términos "enfermedad autoinmune", "desorden autoinmune" y "autoinmunidad" se refieren a la lesión, aguda o crónica inmunológicamente mediada, a un tejido u órgano derivado del hospedero. Los términos abarcan tanto fenómenos autoinmunes celulares y mediados por anticuerpos, así como autoinmunidad específica y no específica a órganos. Las enfermedades autoinmunes incluyen diabetes mellitus dependiente de insulina, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, aterosclerosis, y enfermedad inflamatoria del intestino. Las enfermedades autoinmunes también incluyen, sin limitación, espondilitis anquilosante, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Behget, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain- Barre, tiroiditis de Hashimoto, trombocitopenia idiopática, miastenia gravis, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, polimiositis/dermatomiositis, esclerosis biliar primaria, psoriasis, sarcoidosis, colangitis esclerosante, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica

(escleroderma y síndrome CREST), arteritis de Takayasu, arteritis temporal, y granulomatosis de Wegener. Las enfermedades autoinmunes también incluyen ciertas enfermedades asociadas con el complejo inmune.

- 5 Tal como se usa aquí, los términos "cáncer" y "tumor" se refieren a una condición en la que las células de origen de hospedero que se replican anormalmente están presentes en una cantidad detectable en un sujeto. El cáncer puede ser maligno o no maligno. Los cánceres o tumores incluyen, pero no están limitados a, cáncer del tracto biliar; cáncer cerebral; cáncer de seno; cáncer cervical; coriocarcinoma; 10 cáncer de colon; cáncer de endometrio; cáncer de esófago; cáncer gástrico (de estómago); neoplasmas intraepiteliales; leucemias; linfomas; cáncer de hígado; cáncer de pulmón (e.g., de células pequeñas y no pequeñas); melanoma; neuroblastomas; cáncer oral; cáncer de ovario; cáncer pancreático; cáncer de próstata; cáncer de recto; cáncer renal (riñón); sarcomas; cáncer de piel; cáncer 15 testicular; cáncer de tiroide; así como otros carcinomas y sarcomas. Los cánceres pueden ser primarios o metastásicos.

- Tal como se usa aquí, el término "enfermedad asociada con el complejo inmune" se refiere a cualquier enfermedad caracterizada por la producción y/o deposición 20 de tejido de complejos inmunes (es decir, cualquier conjugado que incluye un anticuerpo y un antígeno específicamente enlazado por el anticuerpo), incluyendo, pero no limitado a, lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedades del tejido conectivo relacionadas, artritis reumatoide, enfermedades del complejo inmune relacionadas con hepatitis B y hepatitis C (e.g., crioglobulinemia), Síndrome de 25 Behget, glomerulonefritis autoinmune, y vasculopatía asociada con la presencia de complejos inmunes LDL/ anti-LDL.

- Tal como se usa aquí, "inmunodeficiencia" se refiere a una enfermedad o desorden en donde el sistema inmune del sujeto no está funcionando en 30 capacidad normal o en donde sería útil impulsar una respuesta inmune del sujeto, por ejemplo eliminar un tumor o cáncer (e.g., tumores de cerebro, pulmón (e.g., células pequeñas y células no pequeñas), ovario, seno, próstata, colon, así como otros carcinomas y sarcomas) o una infección en un sujeto. La inmunodeficiencia puede ser adquirida o puede ser congénita.

35

Como se utiliza aquí, "rechazo de injerto" se refiere a la lesión, hiperaguda, aguda o crónica mediada inmunológicamente, a un tejido u órgano derivado de una

fuente diferente al hospedero. El término abarca por ende tanto el rechazo celular como el mediado por anticuerpos, así como rechazo tanto de aloinjertos como de xenoinjertos.

- 5 La "enfermedad de injerto versus hospedero" (GvHD) es una reacción de médula ósea donada contra un tejido propio del paciente. La GvHD es vista con más frecuencia en los casos en los que el donante de sangre de la médula no está relacionado con el paciente o cuando el donante está relacionado con el paciente pero no encaja de manera perfecta. Hay dos formas de GvHD: una forma
- 10 temprana llamada GvHD aguda que ocurre rápidamente después del trasplante cuando las células blancas se están elevando y una forma tardía llamada GvHD crónico.

- 15 Las enfermedades atópicas mediadas por T_{H2} incluyen, pero no están limitadas a, dermatitis atópica o eczema, eosinofilia, asma, alergia, rinitis alérgica, y síndrome de Ommen.

Tal como se usa aquí, "alergia" se refiere a la hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alérgeno).

20

Las condiciones alérgicas incluyen eczema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma, urticaria (lesión cutánea edematosa) y alergias a alimentos, y otras condiciones atópicas.

- 25 Tal como se usa aquí, "asma" se refiere a un desorden del sistema respiratorio caracterizado por inflamación, estrechamiento de las vías aéreas y reactividad aumentada de las vías aéreas a los agentes inhalados. El asma está frecuentemente, aunque no exclusivamente, asociada a síntomas atópicos o alérgicos. Por ejemplo, el asma se puede precipitar por exposición a un alérgeno,
- 30 exposición al aire frío, infección respiratoria, y esfuerzo.

- Tal como se usa aquí, los términos "infección" y, de manera equivalente, "enfermedad infecciosa" se refieren a una condición en la que un organismo o agente infeccioso está presente en una cantidad detectable en la sangre o en un
- 35 tejido normalmente estéril o en un compartimiento de tejido normalmente estéril de un sujeto. Los organismos y agentes infecciosos incluyen virus, bacterias,

66

hongos, y parásitos. Los términos abarcan infecciones crónicas y agudas así como sepsis.

Como se usa aquí, el término "sepsis" se refiere a la presencia de bacterias (bacteremia) u otros organismos infecciosos o sus toxinas en la sangre (septicemia) o en otro tejido del cuerpo.

Adicionalmente, se provee un compuesto de Fórmula I, o un metabolito, solvato, tautómero, o profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento en el tratamiento de las enfermedades o condiciones descritas anteriormente en un mamífero, por ejemplo, un humano, que sufre de tal enfermedad o condición. También se provee el uso de un compuesto de Fórmula I, o un metabolito, solvato, tautómero, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y condiciones descritas anteriormente en un mamífero, por ejemplo un humano, que sufre de dicho desorden.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula I y métodos de tratamiento de condiciones y desórdenes tratables mediante la modulación de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8 mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un metabolito, solvato, tautómero, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad del mismo.

25

Con el fin de utilizar un compuesto de Fórmula I o un solvato, metabolito, tautómero o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo humanos, éste es normalmente formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un solvato, metabolito, tautómero o profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente, en asociación con un diluyente o portados farmacéuticamente aceptable.

35

66

Con el fin de preparar las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o un solvato, metabolito, tautómero o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo (solo o junto con un agente terapéutico adicional como se revela aquí) se mezcla íntimamente, por ejemplo, con un portador farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales para producir una dosis. Un portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración e.g., oral o parenteral. Ejemplos de portadores adecuados incluyen cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, adyuvantes, recubrimientos, agentes antibacteriales y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de absorción, endulzantes, estabilizantes (para promover almacenamiento a largo plazo), emulsificantes, aglutinantes, agentes espesantes, sales, preservativos, solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacteriales y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de absorción, agentes saborizantes, y materiales misceláneos tales como amortiguadores y absorbentes que pueden ser requeridos con el fin de preparar una composición terapéutica. El uso de dichos medios y agentes con sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en el arte. Excepto en la medida que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con un compuesto de Fórmula I, se contempla su uso en las composiciones y preparaciones terapéuticas. Los ingredientes activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones y preparaciones como se describe aquí.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas duras o suaves, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo una solución estéril acuosa u oleosa para dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal). Por ejemplo, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o preservativos.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de tableta incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes preservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de tableta pueden o no estar recubiertas ya sea para modificar su desintegración y la subsiguiente absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en ambos casos, usando procedimientos y agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en el arte.

Las composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas duras de gelatina en las cuales el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas suaves de gelatina en las cuales el ingrediente activo está mezclado con agua o con un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen generalmente el ingrediente activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxetileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitan. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más preservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o agentes endulzantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartame).

Las suspensiones oleosas pueden ser formuladas suspendiendo el ingrediente

activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas pueden también contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden adicionarse agentes endulzantes tales como aquellos establecidos arriba, y agentes saborizantes para proveer una preparación oral palatable. Estas composiciones pueden ser preservadas mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los gránulos y polvos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más preservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados son ejemplificados por aquellos mencionados arriba.

También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, también pueden estar en la forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Agentes emulsificantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que existen en la naturaleza tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos que existen en la naturaleza tales como soya, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitan) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno oxide tales como monooleato de polioxietileno sorbitan. Las emulsiones también pueden contener agentes endulzantes, saborizantes y preservantes.

Los jarabes y elixires pueden ser formulados con agentes endulzantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartame o sacarosa, y pueden contener también un agente demulcente, preservante, saborizante y/o agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar también en la forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleosa, la cual puede ser formulada de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, los cuales han

sido mencionados arriba. Para formulaciones parenterales, el portador usualmente comprenderá agua estéril, solución acuosa de cloruro de sodio, 1,3-butanodiol, o cualquier otro diluyente o solvente no tóxico adecuado parenteralmente aceptable. Pueden incluirse otros ingredientes incluyendo aquellos que ayudan a la dispersión. Obviamente, cuando deba usarse agua estéril y deba mantenerse estéril, las composiciones y portadores también deben esterilizarse. También pueden prepararse suspensiones inyectables, caso en el cual deben emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares, adecuados.

10

Las formulaciones de supositorio pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se derrita en el recto para liberar el fármaco. Excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

15

Las formulaciones tópicas, tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, pueden obtenerse generalmente formulando un ingrediente activo con un portador o diluyente convencional, tópicamente aceptable, usando procedimientos convencionales bien conocidos en el arte.

20

Las composiciones para la administración por insuflación pueden estar en la forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de diámetro promedio de, por ejemplo, 30µm o mucho menos, comprendiendo el polvo mismo ya sea ingrediente activo solo o diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables tales como lactosa. El polvo para insuflación es entonces convenientemente retenido en una cápsula que contiene, por ejemplo, 1 a 50 mg de ingrediente activo para uso con un dispositivo turbo-inhalador, tal como se usa para insuflación del agente conocido cromoglicato de sodio.

25

30

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en la forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el ingrediente activo como un aerosol que contiene gotas líquidas o sólidas finamente divididas. Pueden usarse propulsores de aerosol convencionales tales como hidrocarburos o hidrocarburos fluorados volátiles y el dispositivo de aerosol está convenientemente dispuesto para dispensar una cantidad medida del ingrediente activo.

35

Las composiciones para administración transdérmica pueden estar en la forma de aquellos parches transdérmicos que son bien conocidos para aquellos medianamente versados en el arte.

- 5 Otros sistemas de entrega pueden incluir sistema de entrega de liberación en el tiempo, liberación retardada o liberación sostenida. Tales sistemas pueden evitar administraciones repetidas de los compuestos, aumentando la conveniencia para el sujeto y el médico tratante. Muchos tipos de sistemas de entrega están disponibles y son conocidos para aquellos medianamente versados en la materia.

10

- Estos incluyen sistemas con base en polímeros tales como poli(láctido-glicólido), copolioxalatos, policaprolactonas, poliesteramidas, poliortoésteres, ácido polihidroxibutírico, y polianhídridos. Microcápsulas de los polímeros precedentes que contienen fármacos se describen en, por ejemplo, Patente U.S. No. 15 5,075,109. Los sistemas de entrega incluyen también sistemas de no polímeros que son: lípidos incluyendo esteroides tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras tales como mono-di- y tri-glicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; cubiertas de cera; tabletas comprimidas usando aglutinantes y excipientes 20 convencionales; implantes parcialmente fusionados; y similares. Ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a: (a) sistemas de erosión en los cuales un agente de la invención está contenido en una forma dentro de una matriz tales como aquellos descritos en las Patentes U.S. Nos. 4,452,775, 4,675,189, y 5,736,152, y (b) sistemas de difusión en los cuales un componente 25 activo se extiende a una velocidad controlada desde un polímero tal como se describe en las Patentes U.S. Nos. 3,854,480, 5,133,974 y 5,407,686. Adicionalmente, pueden usarse sistemas de entrega basados en bombas, algunos de los cuales son adaptados para ser implantados.

- 30 Para información adicional acerca de formulaciones, ver Capítulo 25.2, Vol. 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, el cual es específicamente incorporado aquí por referencia.

- 35 La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosis única necesariamente variará dependiendo del sujeto tratado, la severidad del desorden o condición, la

velocidad de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico tratante. Sin embargo, una dosis efectiva se encuentra en el rango de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, por ejemplo, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en una
5 dosis única o en dosis divididas. Para un humano de 70 kg, esta cantidad sería aproximadamente 0.0035 a 2.5 g/día, tal como aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2.5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosis por debajo del límite inferior del rango anteriormente mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis incluso
10 mayores sin causar ningún efecto lateral perjudicial, con la condición de que dichas dosis mayores sean primero divididas en varias dosis pequeñas para administración a lo largo del día. Para información adicional acerca de rutas de administración y regímenes de dosis, ver Capítulo 25.3, Vol. 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon
15 Press 1990, el cual es específicamente incorporado aquí por referencia.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de Fórmula I variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y severidad de las condiciones, la edad y el sexo de animal o paciente y la ruta de administración, de
20 acuerdo con los bien conocidos principios de la medicina. Se entenderá que puede variarse el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosis para cualquier sujeto particular y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico de Fórmula I, las especies, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el tiempo de
25 administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la severidad de la condición particular, pero no obstante puede ser determinada de manera rutinaria por una persona versada en la materia.

En algunas realizaciones, se administrará un compuesto de Fórmula I a un
30 individuo en combinación (e.g., en la misma formulación o en formulaciones separadas) con otro agente terapéutico ("terapia de combinación"). El compuesto de Fórmula I puede ser administrado en mezcla con otro agente terapéutico o puede ser administrado en una formulación separada. Cuando sea administrado en formulaciones separadas, pueden administrarse un compuesto de Fórmula I y
35 otro agente terapéutico de manera sustancialmente simultánea o secuencial.

Tal tratamiento de combinación puede involucrar, adicional a los compuestos de

la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir uno o más de las siguientes categorías o agentes antitumorales:

- (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos;
- 5 (ii) agentes citostáticos;
- (iii) agentes que inhiben la invasión de células de cáncer; (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento;
- (v) agentes antiangiogénicos;
- (vi) agentes de daño vascular;
- 10 (vii) terapias antisentido;
- (viii) enfoques de terapia de genes;
- (ix) interferón; y
- (x) enfoques de inmunoterapia.

- 15 Los agentes terapéuticos para tratar enfermedades respiratorias que pueden ser administrados en combinación con un compuesto de Fórmula I en un método objeto incluyen, pero no se limitan a beta adrenérgicos los cuales incluyen broncodilatadores incluyendo albuterol, sulfato de isoproterenol, sulfato de metaproterenol, sulfato de terbutalina, acetato de pirbuterol y formotorol
- 20 salmeterol; esteroides incluyendo dipropionato de beclometasona, flunisolida, fluticasona, budesonida y triamcinolona acetona.

- Los fármacos anti-inflamatorios usados en conexión con el tratamiento de enfermedades respiratorias incluyen esteroides tales como dipropionato de
- 25 beclometasona, triamcinolona acetona, flunisolida y fluticasona. Otros fármacos anti-inflamatorios incluyen cromoglicatos tales como cromolin sodio. Otros fármacos respiratorios que calificarían como broncodilatadores incluyen anticolinérgicos incluyendo bromuro de ipratropio. Las antihistaminas incluyen, pero no se limitan a, difenhidramina, carbinoxamina, clemastina, dimenhidrinato,
- 30 priilamina, tripelenamina, clorfeniramina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, clorciclizina, prometazina, doxilamina, loratadina, y terfenadina. Antihistaminas particulares incluyen rinolast (Astelin®), claritine (Claritin®), claritine D (Claritin D®), telfast (Allegra®), Zyrtec®, y beconasa.

- 35 En algunas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula I como una terapia de combinación con interferón-gamma (IFN-gamma), un corticosteroide tal como prednisona, prednisolona, metil prednisolona, hidrocortisona, cortisona,

dexametasona, betametasona, etc., o una combinación de los mismos, para el tratamiento de enfermedad pulmonar intersticial, e.g., fibrosis pulmonar idiopática.

En algunas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula I en terapia de combinación con un agente terapéutico conocido usado en el tratamiento de CF. Los agentes terapéuticos usados en el tratamiento de CF incluyen, pero no se limitan a, antibióticos; agentes anti-inflamatorios; ADNasa (e.g., ADNasa humana recombinante; pulmozima; dornasa alfa); agentes mucolíticos (e.g., N-acetilcisteína; Mucomyst™; Mucosyl™); decongestionantes; broncodilatadores (e.g., teofilina; bromuro de ipatropio); y similares.

En otra realización de la invención, se provee un artículo de manufactura, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de los desórdenes descritos arriba. En una realización, el kit comprende un contenedor que comprende una composición de Fórmula I, o un metabolito, solvato, tautómero, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención provee un kit para tratar un desorden mediado por TLR7 y/o TLR8. En otra realización, la invención provee un kit para una condición o desorden tratable mediante modulación selectiva del sistema inmune en un sujeto. El kit puede comprender además una etiqueta o inserto en el empaque en o asociado con el contenedor.

Contenedores adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, empaques de blíster, etc. El contenedor puede formarse a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El contenedor contiene un compuesto de Fórmula I o una formulación farmacéutica del mismo en una cantidad efectiva para tratar la condición, y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el contenedor puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable mediante aguja de inyección hipodérmica). La etiqueta o inserto de empaque indica que la composición se usa para tratar la condición seleccionada.

En una realización, la etiqueta o los insertos de empaque indican que la composición que comprende un compuesto de Fórmula I puede usarse, por ejemplo, para tratar un desorden tratable mediante la modulación de actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8. La etiqueta o inserto de empaque puede también indicar que la composición puede ser usada para tratar otros desórdenes. De manera alternativa o adicional, el kit puede comprender además un segundo

contenedor que comprende un amortiguador farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), amortiguador de fosfato salino, solución de Ringer y solución de dextrosa. Podrá incluir adicionalmente otros materiales deseables de un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo
5 otros amortiguadores, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

El kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración del compuesto de Fórmula I y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un
10 compuesto de Fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y la segunda composición farmacéutica a un paciente en necesidad del mismo.

15 En otra realización, los kits son adecuados para la entrega de formas orales sólidas de un compuesto de Fórmula I, tales como tabletas o cápsulas. Dicho kit incluye, por ejemplo, un número de dosis unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosis orientadas en el orden de su uso pretendido. Un ejemplo de tal kit es un "empaque de blíster". Los empaques de blíster son
20 ampliamente conocidos en la industria de empackado y son ampliamente usados para empacar formas farmacéuticas de dosis unitaria. Si se desea, puede proveerse un ayudante de memoria, por ejemplo en la forma de números, letras, u otras marcas o con un calendario inserto, designando en el cronograma de tratamiento los días en los cuales pueden administrarse las dosis.

25

De acuerdo con una realización, el kit puede comprender:

(a) un primer contenedor con un compuesto de Fórmula I allí contenido; y opcionalmente
(b) un segundo contenedor con una segunda formulación farmacéutica allí
30 contenida, en donde la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto que puede ser efectivo para tratar una condición o desorden tratable mediante modulación selectiva de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8.

35 De manera alternativa o adicional, el kit puede comprender además un tercer contenedor que comprende un amortiguador farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), amortiguador de fosfato salino,

solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir adicionalmente otros materiales deseables de un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros amortiguadores, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

- 5 En ciertas realizaciones en donde el kit comprende una formulación farmacéutica de un compuesto de Fórmula I y una segunda formulación que comprende un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un contenedor para contener las formulaciones separadas, tal como una botella dividida o empaque de lamina dividido; sin embargo, las composiciones separadas pueden también
10 estar contenidas en un único contenedor sin divisiones.

- De manera típica, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados son administrados en diferentes formas de dosis (e.g.,
15 oral y parenteral), son administrados a diferentes intervalos de dosis, o cuando el médico tratante desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

EJEMPLOS

- 20 Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y solo intentan sugerir un método de practicar la invención. Las personas versadas en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden ser adaptadas fácilmente para preparar un número de otros compuestos de la invención, y que
25 los métodos alternativos para preparar los compuestos de la invención también pueden estar dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo de manera exitosa mediante modificaciones aparentes a aquellos versados en la materia, e.g., protegiendo apropiadamente grupos interferentes, utilizando otros
30 reactivos adecuados conocidos en el arte, diferentes a aquellos descritos y/o haciendo modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. De manera alternativa, se reconocerá que otras reacciones aquí reveladas o conocidas en el arte tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.
- 35 En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique de otra manera, todas las temperaturas están establecidas en grados Celsius. Los reactivos se compraron a proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company,

Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otra manera.

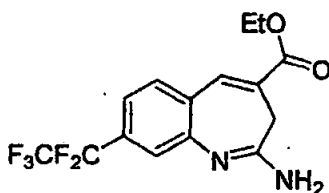
Las reacciones establecidas abajo fueron realizadas generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca lo contrario) en solventes anhidros, y de manera típica los recipientes de reacción se ajustaron con una septa de caucho para la introducción de sustratos y reactivos vía jeringa. El material de vidrio se secó en el horno y/o al calor.

La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tenía una columna de gel de sílice o en un cartucho de sílice SepPak (Waters).

Los espectros de RMN ^1H se registraron en un instrumento Varian que opera a 400 MHz. El espectro de RMN ^1H se obtuvo como soluciones en CDCl_3 (reportados en ppm), usando cloroformo como el estándar de referencia (7.25 ppm). Cuando se reportan multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ancho), dd (doble doblete), dt (doble triplete). Las constantes de acoplamiento, cuando son dadas, se reportan en Hertz (Hz).

Ejemplo 1

Síntesis de (1E,4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo



En la Figura 1, se muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto (7).

Paso A: Preparación de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de potasio:

Se adicionó ácido pentafluoropropionico (20.5 g, 183 mmol) lentamente a una solución de KOTBu (29.9 g, 183 mmol) en éter (400 mL) a 0°C. Después de 30 minutos se removió el baño de hielo. Después de agitar a temperatura ambiente

durante 4 horas se filtró la suspensión y se lavó la torta con éter (200 mL). El sólido fino blanco se puso bajo vacío durante 16 horas antes del uso.

Paso B: Preparación de 1-metil-4-(perfluoroetil)benceno (2):

- 5 Procedimiento adaptado de *Syn. Comm.*, (1988) 18(9):965-972. Se disolvió una mezcla de yoduro de cobre (129 g, 679 mmol), 1-yodo-4-metilbenceno (1) (74 g, 339 mmol) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de potasio (120 g, 594 mmol) en DMF (500 mL) y se calentó a 120°C durante 30 minutos y posteriormente se calentó a 160°C durante 4 horas, tras lo cual se permitió que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente. Se adicionaron agua (200 mL) y éter (200 mL) y después de agitar durante 30 minutos se filtraron los sólidos y se lavaron con éter. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera/agua (3 x 250 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para dar 1-metil-4-(perfluoroetil)benceno (66 g, 92%) como un aceite oscuro.

15

Paso C: Preparación de 1-metil-2-nitro-4-(perfluoroetil)benceno (3):

Preparado a partir de 1-metil-4-(perfluoroetil)benceno (1.95 g, 9.28 mmol) con ácido sulfúrico y nítrico como se describe en EP 0418175 (1.45 g, 61%).

- 20 Paso D: Preparación de (E)-N,N-dimetil-2-(2-nitro-4-(perfluoroetil)fenil)etenamina (4):

- A una solución de 1-metil-2-nitro-4-(perfluoroetil)benceno (10.0 g, 39.2 mmol) y pirolidina (2.79 g, 39.2 mmol) en tolueno (250 mL) se adicionó dimetil formamida dimetil acetal (4.96 g, 39.2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se concentró la mezcla al vacío y el aceite resultante se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

25

Paso E: Preparación de 2-nitro-4-(perfluoroetil)benzaldehído (5):

- A una solución de (E)-N,N-dimetil-2-(2-nitro-4-(perfluoroetil)fenil)etenamina cruda (12.2 g, 39.2 mmol) en THF (300 mL) y amortiguador de fosfato pH 7.2 (300 mL) se adicionó NaIO₄ (29.3 g, 137.2 mmol). Después de 2.5 horas se removió una alícuota (~0.3 mL), se filtró y se secó. La RMN protónica de esta muestra indicó que se había completado la reacción. Los sólidos se removieron y la torta del filtro se lavó con AcOEt. El filtrado se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (100% de hexano a 5% de AcOEt) para dar 2-nitro-4-(perfluoroetil)benzaldehído (5.4 g, 52%).

30

35

Paso F: Preparación de (E)-2-(cianometil)-3-(2-nitro-4-(perfluoroetil)fenil)acrilato de etilo (6):

A una solución de 2-nitro-4-(perfluoroetil)benzaldehído (5.4 g, 20.1 mmol) en tolueno (150 mL) se adicionó α -cianometilcarboetoxietilideno trifenilfosforano (8.55 g, 22.1 mmol). La mezcla se calentó a 75°C durante 30 minutos. Se permitió que la reacción se enfriara y se removió el solvente al vacío. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (100% de hexanos a 20% de AcOEt) para dar (E)-2-(cianometil)-3-(2-nitro-4-(perfluoroetil)fenil)acrilato de etilo (6.00 g, 79%).

Paso G: Preparación de (1E, 4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (7):

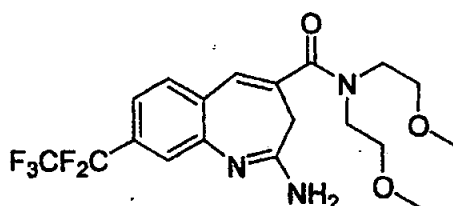
A una solución de (E)-2-(cianometil)-3-(2-nitro-4-(perfluoroetil)fenil)acrilato de etilo (2.60 g, 6.87 mmol) se adicionó polvo de hierro (2.30 g, 41.2 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 5 horas. Después de enfriar, se removió el ácido acético bajo vacío y el semisólido resultante se disolvió en K₂CO₃ 50% (100 mL) y AcOEt (100 mL). La mezcla se filtró para remover el material insoluble y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (100% de CH₂Cl₂ a 2% de MeOH) para dar (1E,4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (1.8 g, 74 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.39 (t, 3H), 2.95 (s, 2H), 4.32 (q, 2H), 5.12 (br s, 1-2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.80 (s, 1H).

La Figura 2 muestra un esquema de reacción para la síntesis de un compuesto de la fórmula general (8). Las siguientes amidas se prepararon como se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 2

Síntesis de (1E,4E)-2-amino-N,N-bis(2-metoxietil)-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (9)



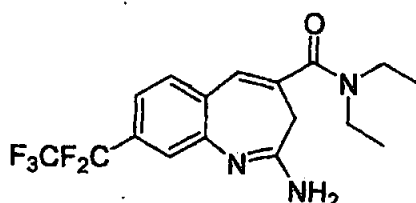
Se adicionó trimetilaluminio (0.34 mL de una solución 2.0 M en tolueno) a bis(2-metoxietil)amina (92 mg, 0.69 mmol) en DCE (3 mL). Después de 10 minutos se adicionó (1E,4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo sólido (80 mg, 0.23 mmol) y el recipiente se selló y se calentó a 75°C durante 16-20 horas. Después de enfriar, se detuvo la reacción con sal de Rochelle saturada (2 mL) y después de 20 minutos se repartió la mezcla entre CH₂Cl₂ (50 mL) y salmuera (50 mL). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante CCD preparativa TLC (platos de 0.5 mm, 2, eluyendo con 5-10% MeOH/CH₂Cl₂ con 4-6 gotas de NH₄OH).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2.81 (s, 2H), 3.36 (s, 6H), 3.55-3.74 (m, 8H), 6.98 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.39 (s, 1H).

15

Ejemplo 3

Síntesis de (1E, 4E)-2-amino-N,N-dietil-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (10)



El compuesto (9) se preparó como se describe en el Ejemplo 2 para dar 17 mg (21%) del producto deseado.

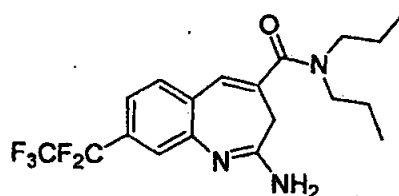
20

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.22-1.27 (m, 6H), 1.78 (s, 2H), 3.49-3.56 (m, 4H), 5.04 (br s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.48 (s, 1H).

25

Ejemplo 4

Síntesis de (1E, 4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (11)



El compuesto (10) se preparó como se describe en el Ejemplo 2 para dar 24 mg (28%) del producto deseado.

30

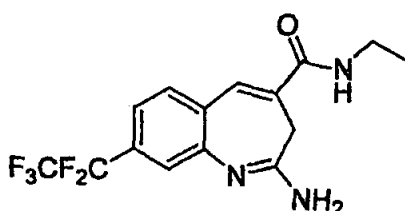
RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.85-0.94 (m, 6H), 1.61-1.71 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 3.40-3.55 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.48 (s, 1H).

- 5 La Figura 3 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos de la fórmula general (12). Las siguientes amidas se prepararon como se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 5

Síntesis de (1E,4E)-2-amino-N-etil-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (15)

10



Paso A: Preparación de (1E,4E)-2-(tert-butoxicarbonil)-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (13):

- A una solución de (1E,4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (7) (2.28 g, 6.55 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL) se adicionó anhídrido Boc (1.43 g, 6.55 mmol). Después de 24 horas la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (100% de hexanos a 10% de AcOEt) para dar (1E,4E)-2-(tert-butoxicarbonil)-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (1.94 g, 66%).

20

Paso B: Preparación de ácido (1E,4E)-2-tert-butoxicarbonil)-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (14):

- A una solución de (1E,4E)-2-(tert-butoxicarbonil)-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo en THF/ H_2O (4:1, 10 mL) se adicionó LiOH· H_2O (42 mg, 1.00 mmol). Después de 4 horas se acidificó la mezcla (pH 4) con ácido cítrico 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El material se usó sin purificación adicional.

- 30 Paso C: Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-etil-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (15):

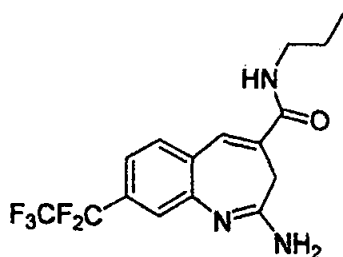
A una solución de trietilamina (76 mg, 0.750 mmol), PyBOP (143 mg, 0.275 mmol) y ácido (1E,4E)-2-(tert-butoxicarbonil)-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (105 mg, 0.250 mmol) en DMF (4 mL) se adicionó clorhidrato de

etilamina (41 mg, 0.500 mmol). Después de agitar durante 14 horas la mezcla se repartió entre AcOEt (50 mL) y salmuera (100 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo crudo se tomó en CH₂Cl₂/TFA (~1:1, 50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo se repartió entre AcOEt y Na₂CO₃ 10% (1:1, 100 mL). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 50 mL). Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El concentrado se purificó mediante CCD preparativa (platos de 0.5 mm, 2, eluyendo con 10% MeOH/CH₂Cl₂ con 4-6 gotas de NH₄OH) para proveer (1E,4E)-2-amino-N-etil-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (6.5 mg, 8%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.26 (t, 2H), 2.94 (s, 2H), 3.41-3.48 (m, 2H), 5.15 (br s, 1H), 6.08 (br s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.47 (s, 1H).

Ejemplo 6

Síntesis de (1E, 4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-N-propil-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (16)

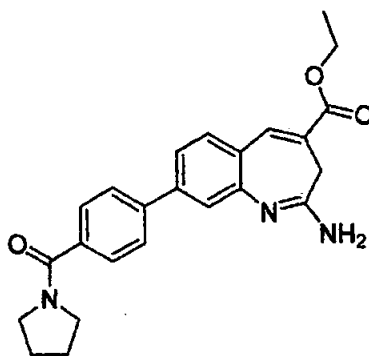


El compuesto (16) se preparó como se describió en el Ejemplo 5, sustituyendo clorhidrato de propilamina por clorhidrato de etilamina, para dar 16 mg (45%) del producto deseado.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 0.99 (s, 3H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 3.34-3.92 (m, 2H), 5.19 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48 (s, 1H).

Ejemplo 7

Síntesis de (1E,4E)-2-amino-8-(pirrolidina-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-

carboxilato de etilo (24)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto (24) se muestra en la Figura 4.

5

Paso A: Preparación de (E)-2-(4-bromo-2-nitrofenil)-N,N-dimetiletanamina (18):

A una solución de 1-metil-2-nitro-4-bromobenceno (17) (29.86 g, 138.2 mmol) en tolueno (200 mL) se adicionó dimetilformamida dimetilacetal (17.52 g, 138.2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se concentró la mezcla al vacío y el aceite resultante se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

10

Paso B: Preparación de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (19):

A una solución de (E)-2-(4-bromo-2-nitrofenil)-N,N-dimetiletanamina cruda (35.5 g, 131 mmol) en THF (300 mL) y amortiguador de fosfato pH 7.2 (300 mL) se adicionó NaIO_4 (56.0 g, 262 mmol). Los sólidos se removieron y la torta del filtro se lavó con AcOEt (200 mL). El filtrado se lavó con salmuera (2 X 100 mL), se secó y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (5% AcOEt/hexanos a 10% AcOEt/hexanos) para dar 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (8.41 g, 28% de rendimiento).

20

Paso C: Preparación de (E)-3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de etilo (20):

A una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (3.45 g, 15.0 mmol) en tolueno (15 mL) se adicionó α -cianometilcarboetoxietilideno trifenilfosforano (6.10 g, 15.7 mmol). La mezcla se calentó a 75°C durante 16 horas. Se permitió que la reacción se enfriara y se removió el solvente al vacío. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (100% de hexanos a 20% de AcOEt) para dar (E)-3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de etilo (2.25 g, 44% de rendimiento) como un sólido blanco apagado.

30

Paso D: Preparación de (1E,4E)-2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (21):

A una solución de (E)-3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de etilo (1.00 g, 2.9 mmol) en ácido acético (25 mL) se adicionó polvo de hierro (1.10 g, 19.0 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 5 horas. Después de enfriar, se removió el ácido acético al vacío y el semisólido resultante se disolvió en K₂CO₃ 50% (100 mL) y AcOEt (100 mL). La mezcla se filtró para remover el material insoluble y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (Biotage 40m, 5% MeOH/CH₂Cl₂) para dar (1E,4E)-2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (0.52 g, 57%).

15 Paso E: Preparación de (1E,4E)-8-bromo-2-(tert-butoxicarbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (22):

A una solución en CH₂Cl₂ (5 mL) que contenía (1E,4E)-2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (198 mg, 0.640 mmol) se adicionó anhídrido Boc (140 mg, 0.640 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage 12m, 4:1 hexanos: AcOEt) para dar (1E,4E)-8-bromo-2-(tert-butoxicarbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (245 mg, 94% de rendimiento) como un sólido blanco.

25 Paso F: Preparación de (1E,4E)-2-(tert-butoxicarbonil)-8-(pirrolidina-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (23):

A una solución en etanol (15 mL) que contenía K₃PO₄ (938 mg, 4.42 mmol), ácido 4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilborónico (785 mg, 3.58 mmol), y (1E,4E)-8-bromo-2-(tert-butoxicarbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (489 mg, 1.19 mmol), se adicionó acetato de paladio (80.5 mg, 0.358 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 2 horas, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El aceite café se purificó mediante placa de CL preparativa (100% AcOEt) para dar (1E,4E)-2-(tert-butoxicarbonil)-8-(pirrolidina-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (277 mg, 46% de rendimiento) como un sólido café quemado.

Paso G: Preparación de (1E,4E)-2-amino-8-(pirrolidina-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (24):

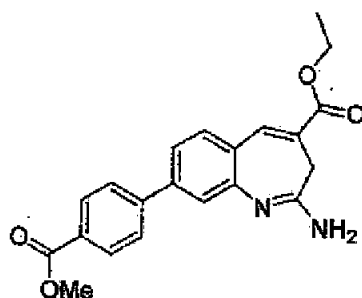
Se diluyó (1E,4E)-2-(tert-butoxicarbonil)-8-(pirrolidina-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (110 mg, 0.218 mmol) con una solución de
 5 TFA:CH₂Cl₂ 1:4 (4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y posteriormente se diluyó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con K₂CO₃ 10% y salmuera (30 mL). La solución en CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (1E,4E)-2-amino-8-(pirrolidina-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (88 mg, 81% de rendimiento) como un
 10 sólido amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.39 (t, 3H), 1.88-1.99 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.66-3.69 (m, 2H), 4.30-4.35 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.84 (s, 1H).

15

Ejemplo 8

Síntesis de (1E,4E)-2-amino-8-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (25)

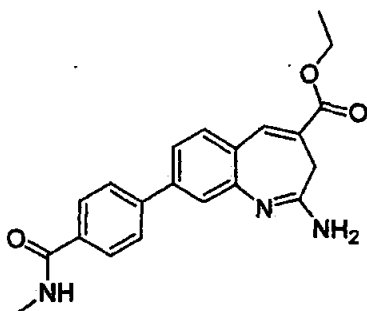


El compuesto (25) se preparó de acuerdo con los procedimientos generales
 20 descritos en el Ejemplo 7, sustituyendo ácido 4-(metoxycarbonil)fenilborónico por ácido 4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilborónico para dar (1E,4E)-2-amino-8-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (17 mg, 0.031 mmol, 54% de rendimiento) como un sólido amarillo.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.39 (t, 3H), 2.99 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.71 (dd, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).

Ejemplo 9

Síntesis de (1E,4E)-2-amino-8-(4-(metilcarbamoil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-

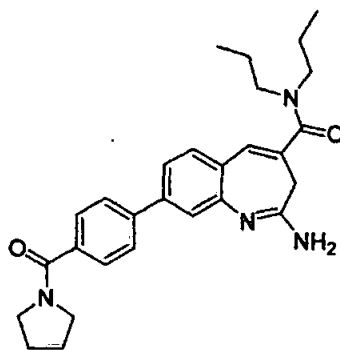
carboxilato de etilo (26)

El compuesto (26) se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 7, sustituyendo ácido 4-(metilcarbamoil)fenilborónico por
 5 ácido 4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilborónico, para dar (1E,4E)-2-amino-8-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo (1 mg, 0.031 mmol, 21% de rendimiento) como un sólido amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1.39 (t,3H), 2.98 (s,2H), 3.06 (s,3H) 5 4.31-4.36 (q,2H), 7.33 (dd,1H), 7.46-7.49 (m,2H), 7.34 (d,1H), 7.47-7.52 (m,3H), 7.32 (d,2H) 7.83- 7.85 (m,3H).

Ejemplo 10

Síntesis de (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida (27)



El compuesto (27) se preparó a partir del compuesto (24) mediante un método similar a aquel descrito en el Ejemplo 2 para dar 49 mg (43%) del compuesto deseado.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 0.93 (t,6H), 1.63-1.71 (m,4H), 1.89 (m,2H), 1.98 (m,2H), 2.83 (s,2H), 3.40-3.51 (m,6H), 3.67 (t,2H), 6.83 (s,1H), 7.3 (dd,1H), 7.35 (d,1H), 7.49 (d,1H) 5 7.64 (q,4H).

La actividad de los compuestos de esta invención puede ser determinada mediante los siguientes ensayos.

Ejemplo 11

ensayos HEK/TLR

Se incubaron células embrionarias de riñón humano (HEK) que expresan de manera estable varios genes humanos de TLR, incluyendo TLR7 y TLR8, y un gen reportero de NFkB-luciferasa con varias concentraciones de compuesto durante toda la noche. La cantidad de luciferasa inducida se midió leyendo la absorbancia a 650 nm. Los compuestos de esta invención tienen una MC_{50} de 100 μ M o menos, en donde la MC_{50} se define como la concentración a la cual se observa el 50% de la inducción máxima.

10

Ejemplo 12

Ensayos PBMC para TLR7 y TLR8

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) a partir de sangre humana usando Tubos de Preparación de Células BD Vacutainer con citrato de sodio. Las células se incubaron con el compuesto durante toda la noche. La actividad TLR8 se evaluó midiendo la cantidad de TNF α en los sobrenadantes mediante ELISA. La actividad TLR7 se evaluó midiendo la cantidad de IFN α en los sobrenadantes mediante ELISA (R&D Systems). Los compuestos de esta invención tienen una MC_{50} de 100 μ M o menos, en donde la MC_{50} es la concentración a la cual se observa el 50% de la inducción máxima.

20

La descripción precedente es considerada como únicamente ilustrativa para los principios de la invención. Además, dado que para aquellos versados en la material serán fácilmente aparentes numerosas modificaciones y cambios, no se desea limitar la invención a la construcción y a los procesos enseñados como se describieron anteriormente. De manera acorde, puede considerarse que todas las modificaciones y todos los equivalentes adecuados caen dentro del alcance de la invención como se define mediante las reivindicaciones que siguen.

25

Las palabras "comprende", "que comprende", "incluye" y "que incluye," cuando se usan en la descripción y en las siguientes reivindicaciones, intentan especificar la presencia de las características, enteros, componentes o pasos mencionados pero no descartan la presencia o adición de una o más características, enteros, componentes, pasos, o grupos diferentes de estos.

30

35

1. Un compuesto de la Fórmula

y metabolitos, solvatos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Y es CF_2CF_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{R}^6$, o un anillo arilo o heteroarilo, en donde dichos anillos arilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquenilo, alquinilo, Br, CN, OH, NR^6R^7 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -, SR^6 y SO_2R^6 , y en donde dichos anillos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más grupos independientemente seleccionados de F, Cl, CF_3 , $\text{CF}_3\text{O-}$, $\text{HCF}_2\text{O-}$, alquilo, heteroalquilo y ArO- ;

R¹, R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, NR⁶R⁷, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, (alquilo C₁-C₆)amino, CH₃OCH₂O-, R⁶OC(=O)CH=CH₂-, NR⁶SO₂R⁷, SR⁶ y SO₂R⁶,

o R³ y R⁴ junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, en donde dicho anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, NR⁶R⁷, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, (alquilo C₁-C₆)amino, CH₃OCH₂O-, R⁶OC(=O)CH=CH₂-, NR⁶SO₂R⁷, SR⁶ y SO₂R⁶;

~~26~~

heteroarilo, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, (alquilo C_1-C_6)amino, CH_3OCH_2O- , $R^6OC(=O)CH=CH_2-$, $NR^6SO_2R^7$, SR^6 y SO_2R^6 ;

R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} son independientemente H, F, Cl, Br, I, OMe, CH_3 , CH_2F , CHF_2 o CF_3 ; y

10

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, (alquilo C_1-C_6)amino, CH_3OCH_2O- , $R^6OC(=O)CH=CH_2-$, $NR^6SO_2R^7$, SR^6 y SO_2R^6 ,

15

o R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, (alquilo C_1-C_6)amino, CH_3OCH_2O- , $R^6OC(=O)CH=CH_2-$, $NR^6SO_2R^7$, SR^6 y SO_2R^6 .

25

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es OR^6 .

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^6 es alquilo.

30

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^6 es etilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es NR^6R^7 .

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo o heteroalquilo.

35

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R^6 y R^7 son independientemente H, etilo, propilo, o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

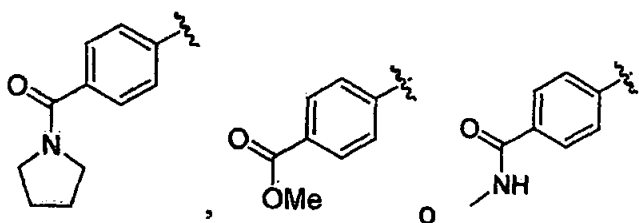
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Y es arilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde dicho arilo está sustituido con $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R^8 es OR^6 , NR^6R^7 o heterocicloalquilo.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H y alquilo.

12. El compuesto de la reivindicación 10, en donde Y es



13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Y es CF_2CF_3 .

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son cada uno hidrógeno.

15. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

(1E,4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo;

(1E,4E)-2-amino-N,N-bis(2-metoxietil)-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida;

(1E,4E)-2-amino-N,N-dietil-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida;

(1E,4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida;

(1E,4E)-2-amino-N-etil-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida;

(1E,4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-N-propil-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida;

5 (1E,4E)-2-amino-8-(pirrolidina-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo;

(1E,4E)-2-amino-8-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo;

10

(1E,4E)-2-amino-8-(4-(metilcarbamoil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo;

15 (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

16. Un kit para tratar una condición mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprende:

- 20 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15; y
b) opcionalmente instrucciones para su uso.

25 17. El kit de la reivindicación 16, que comprende además (c) una segunda composición farmacéutica, en donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto para tratar una condición mediada por TLR7 y/o TLR8.

30 18. El kit de la reivindicación 17, que comprende además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente en necesidad del mismo.

35 19. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para

su uso como un medicamento para tratar una condición mediada por TLR7 y/o TLR8 en un humano o animal.

21. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la
5 fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición de crecimiento celular anormal en un humano o animal.

22. Un método para tratar una condición mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad
10 efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

23. Un método para modular el sistema inmune de un paciente, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

15

1 / 3

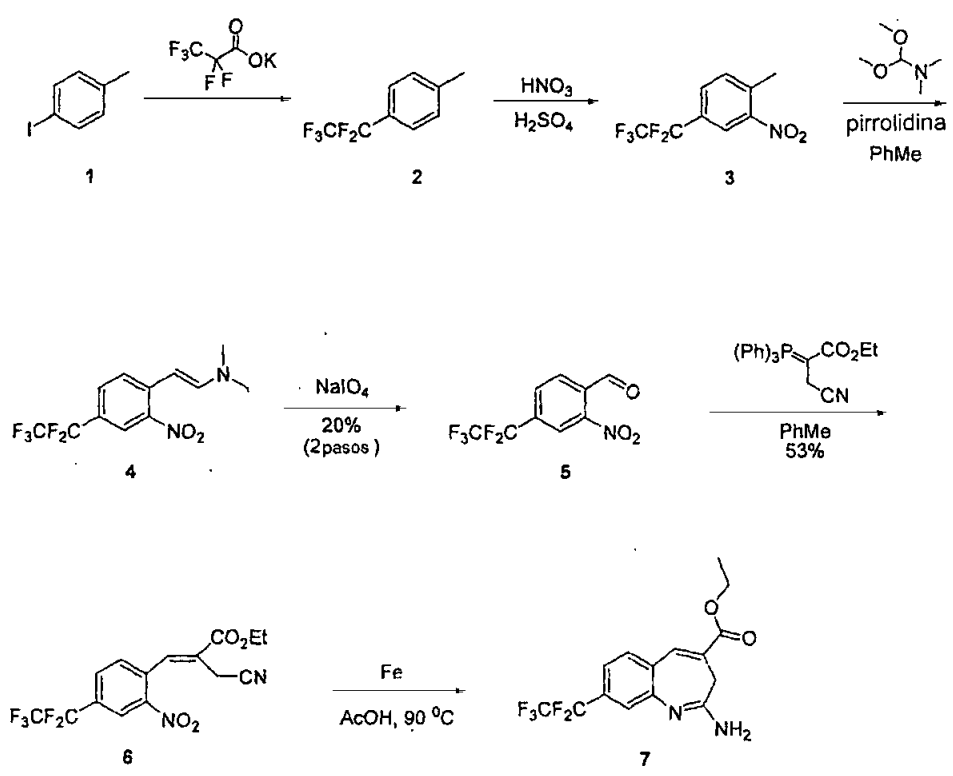


FIG. 1

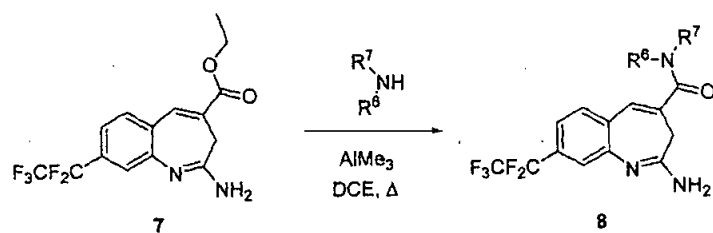


FIG. 2

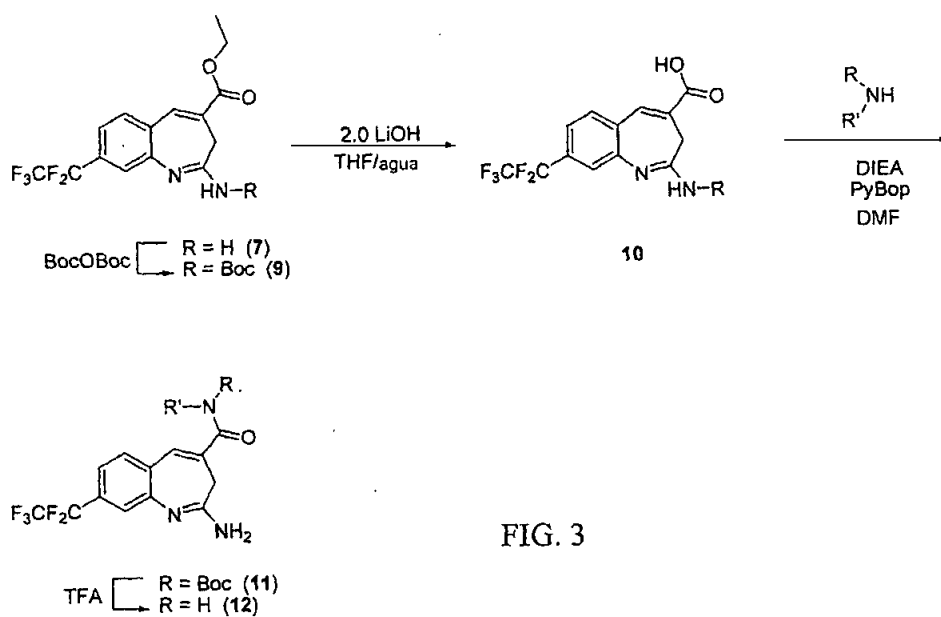


FIG. 3

3 / 3

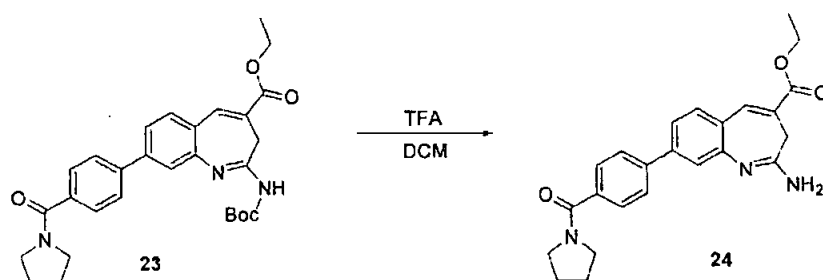
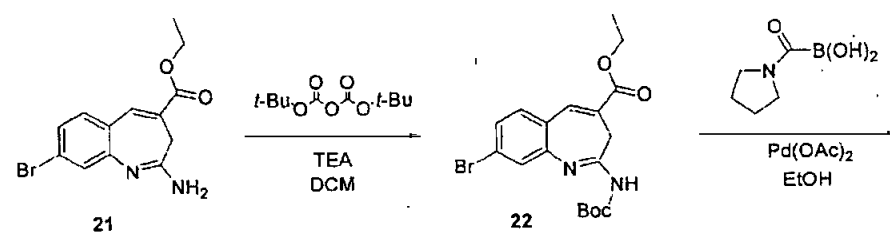
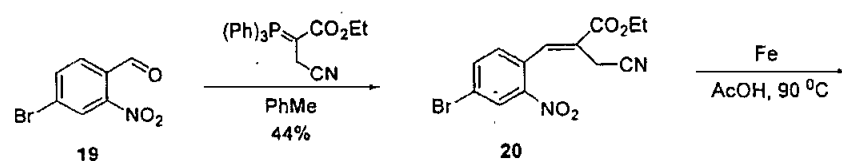
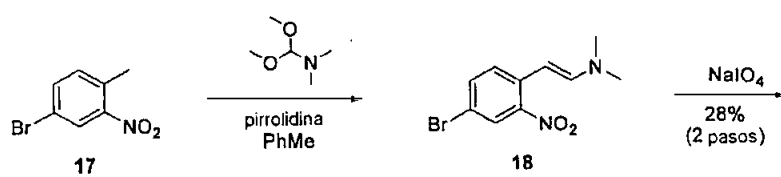


FIG. 4

98
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-021706- -00000-0000

Fecha: 2008-02-29 16:13:24

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 97

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] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 43
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X] 95
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

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 []

Edson Nuccio
Firma Responsable

Fecha 29-02-08
Conmutador: 3 82 08 40

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

24
93

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.

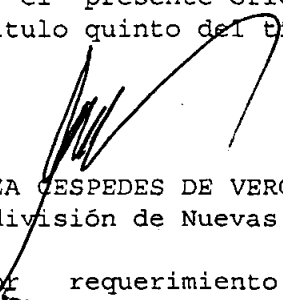
REFERENCIA	Radicación No.	8 21706
	Solicitud internacional	PCT/US2006/032098
	Fecha inicio fase nacional	19/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4643

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 04 ABR. 2008
jfernand

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

100
98

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-021706- -00002-0000

Fecha: 2008-05-15 15:53:16 Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

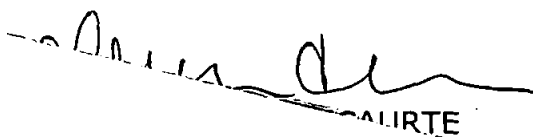
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-ARRAY BIOPHARMA INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "BENZOAZEPINAS 8-SUSTITUIDAS COMO MODULADOTES DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL".-Clase C07D 233/16.-Expediente número 08-021.706.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 4 de Abril de 2008.
2. Atentamente me permito presentar a ese Despacho los documentos que acreditan el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo, debidamente apostillado y junto con sus Traducciones Oficiales Nos. 2008-05-08-287 y 2008-05-08-288, debidamente legalizadas hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo los números 759833 y 759832 de 9 de Mayo de 2008.
3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


CAIRTE

101
99

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-05-08-287
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "Benzoazepinas 8-Sustituidas como Moduladores de los Receptores Tipo Toll", documento escrito en inglés y en español.

Sello del Estado de Colorado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Susan E Elsberry
3. actuando como Notario Público, Estado de Colorado
4. lleva el sello/estampilla de Susan E Elsberry, Notario Público, Estado de Colorado

CERTIFICADO

5. en Denver, Colorado
6. este día 13 de mayo de 2008
7. por Mike Coffman, Secretario de Estado, Estado de Colorado
8. Certificado No. 155941
9. Sello/Estampilla
Sello del Estado de Colorado
10. Firma: (ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

2008 MAY .9 A 9:56
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

1594133
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL ESTADO

BOGOTA D.C.
OFFICE OF THE ATTORNEY GENERAL

SECRETARÍA DE JUSTICIA
BOGOTÁ, D.C.

2023 MAY 19 4 29 PM

120833

DEPARTAMENTO DE JUSTICIA
MINISTERIO DE JUSTICIA

DEFENSORIA
DEPARTAMENTO DE JUSTICIA
BOGOTÁ, D.C.

102
100

Certificado Notarial, documento también escrito en inglés y en español.

Susan E Elsberry
Notario Público
Estado de Colorado

Certificado Notarial, documento también escrito en inglés y en español.

Susan E Elsberry
Notario Público
Estado de Colorado

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de mayo de 2008,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

ASSIGNMENT

TRASPASO

106-01-20 103 109

The undersign,

1. George Doherty
2. C. Todd Eary
3. Robert D. Groneberg
4. Zachary Jones

domiciled in

1. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
2. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
3. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
4. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA

hereby state under oath to be sole and true inventor(s) of

"8-Substituted Benzoazepines as Toll-Like Receptor Modulators"

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ARRAY BIOPHARMA, INC.

A corporation organized and existing under the laws of Delaware, USA

domiciled at

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

George Doherty

C. Todd Eary

Robert D. Groneberg

Zachary Jones

Los abajo firmados

1. George Doherty
2. C. Todd Eary
3. Robert D. Groneberg
4. Zachary Jones

Domiciliado en

1. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
2. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
3. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
4. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos

inventor de "BENZOAZEPINAS 8-SUSTITUIDAS COMO

"8-Substituted Benzoazepines as Toll-Like Receptor Modulators" MODULADORES DE LOS RECEPTORES TIPO TOL

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserve ni limitación, a favor de

ARRAY BIOPHARMA, INC.

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de

Delaware, USA

Domiciliada en

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by SUSAN E ELSBERRY
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of SUSAN E ELSBERRY, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 13th Day of March, 2008.
7. By MIKE COFFMAN, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 155941
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

Mike Coffman

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 11 day of March, 2008,
personally appeared before me, a Notary Public,

4. Zachary Jones

to me known and known to me to be the person(s)
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that he/she/they executed
the same for the uses and purposes therein expressed.

Susan E. Elsberry

Notary Public

My Commission Expires: 10/15/2011

NOTARIAL CERTIFICATE

A los _____ días del mes de _____ de 2008,
compareció personalmente ante mí, Notario Público,

4. Zachary Jones

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona
descrita y firmante del documento que precede; declarando
ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos
que en él se expresan.

Notario Público



NOTARIAL CERTIFICATE

On this 11 day of March, 2008,
personally appeared before me, a Notary Public,

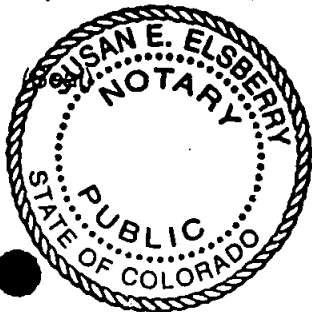
2. C. Todd Eary
3. Robert D. Groneberg

to me known and known to me to be the person(s)
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that he/she/they executed
the same for the uses and purposes therein expressed.

Marian E. Eary

Notary Public

My Commission Expires: 10/15/2011



NOTARIAL CERTIFICATE

A los 11 dias del mes de Marzo de 2008,
compareció personalmente ante mí, Notario Público,

2. C. Todd Eary
3. Robert D. Groneberg

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona
descrita y firmante del documento que precede, declarando
ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos
que en él se expresan.

Notario Público

106
104

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-05-08-288
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "Benzoazepinas 8-Sustituidas como Moduladores de los Receptores Tipo Toll", documento escrito en inglés y en español.

Estado de Illinois
Secretario de Estado
Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

2008 MAY . 9
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Lee Simmonds
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla de Estado de Illinois

Certificado

5. en Springfield, Illinois
6. este día 7 de abril de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S08DL11281
9. Sello/Estampilla
Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
JESSE WHITE
SECRETARIO DE ESTADO
ESTADO DE ILLINOIS

759832
CIVIL
DOCUMENTOS
ASISTENTES INICIALES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DELITO

SECRET
MINISTERIO DE

SECRET
MINISTERIO DE

22 8 22

120835

SECRET
MINISTERIO DE

SECRET
MINISTERIO DE

107
105

Certificado Notarial, documento también escrito en inglés y en español.

Robin Lee Simmonds
Sello Oficial
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira
12 de abril de 2008

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de mayo de 2008,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

106-01-CO

157
106

ASSIGNMENT

TRASPASO

The undersign,

Los abajo firmados

1. George Doherty
2. C. Todd Eary
3. Robert D. Groneberg
4. Zachary Jones

1. George Doherty
2. C. Todd Eary
3. Robert D. Groneberg
4. Zachary Jones

domiciled in

Domiciliado en

1. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
2. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
3. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
4. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA

1. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
2. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
3. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
4. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA

hereby state under oath to be sole and true inventor(s) of

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventor de

"8-Substituted Benzoazepines as Toll-Like Receptor Modulators"

"8-Substituted Benzoazepines as Toll-Like Receptor Modulators" *"BENZOAZEPINAS 8-SUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL"*

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserve ni limitación, a favor de

ARRAY BIOPHARMA, INC.

ARRAY BIOPHARMA, INC.

A corporation organized and existing under the laws of Delaware, USA

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de

Delaware, USA

domiciled at

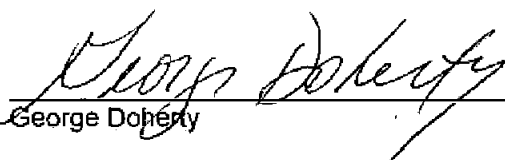
Domiciliada en

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

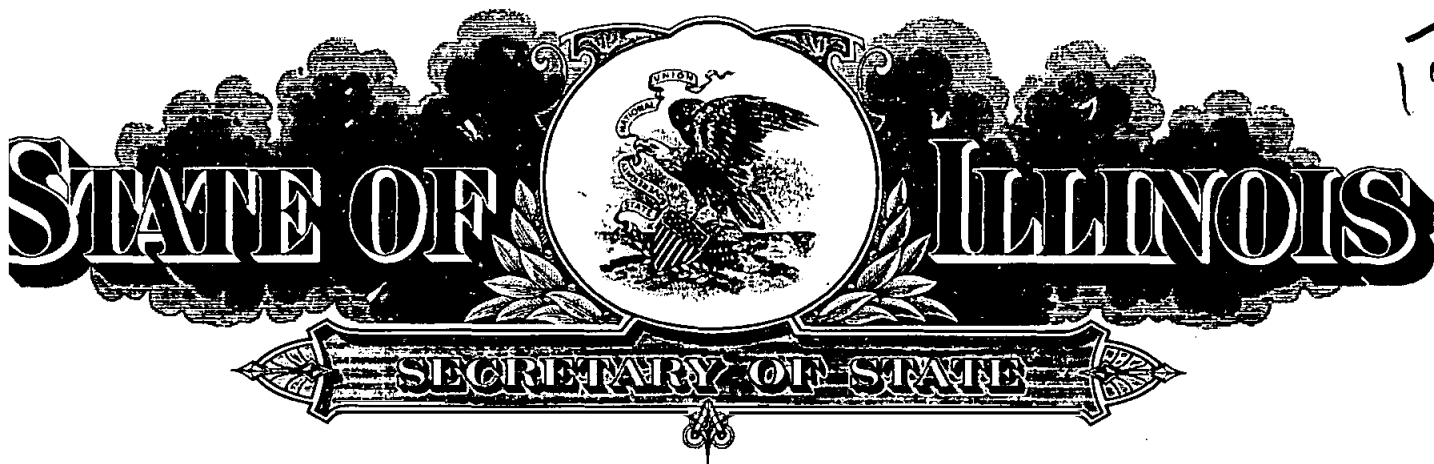
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia


George Doherty

C. Todd Eary

Robert D. Groneberg

Zachary Jones



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by ROBIN LEE SIMMONDS
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois
6. APRIL 7, 2008
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. S08DL11281
9. Seal/Stamp:
10. Signature:



Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 13th day of March, 2008,
personally appeared before me, a Notary Public,

1. George Doherty

to me known and known to me to be the person(s)
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that he/she/they executed
the same for the uses and purposes therein expressed.

Robin Lee Simmonds
Notary Public

My Commission Expires: April 12, 2008

(Seal)



NOTARIAL CERTIFICATE

A los 13th dias del mes de Marzo de 2008,
compareció personalmente ante mi, Notario Público,

1. George Doherty

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona
descrita y firmante del documento que precede, declarando
ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos
que en él se expresan.

Notario Público

104

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 111

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	8 21706
	Solicitud internacional	PCT/US2006/032098
	Fecha inicio fase nacional	19/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7466
	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,

19 ENE 2009

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jfernand