



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

0034349

54. TITULO

INHIBIDORES DE LA MYT1 - QUINASA

Nuevo titulo = Nuevos derivados de tiazolilamino utiles como inhibidores de la enzima Quinasa de la tirosina, asociada a la membrana y de la tirosina

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

AGIK³¹/425.

71. SOLICITANTE

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DOMICILIO

FILADELFIA, PENNSYLVANIA, E.U.A.

74. APODERADO

GERMAN CASTILLO GRAU

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

MAYO 12. 2000

702099



00 34349

OLICITANTE

ATE

VE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00034349 00000000

Fecha (AMD): 2020-05-12 13:47:44

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 400 APROBADA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Región: CE

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

PENNSYLVANIA

Dirección

Ciudad

FILADELFIA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No.15.479

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio

Carrera 13 No.37-43, Piso 12

Ciudad

Santafé de Bogotá

Teléfono 285-74-60

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

Maria A. LAGO

Identificación

Dirección

Audubon, Pennsylvania, Estados Unidos de América

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

INHIBIDORES DE LA MYT1- QUINASA

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☐

NO ☒

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☐

(33) País

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses

a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/425

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporcionan nuevos antagonistas del receptor de la myt-quinasa y métodos para su uso.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC

☒

Recibo de la tasa respectiva

☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación

☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud

☐

Traducción oficial

☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

☒

Copia certificada de la primera solicitud:

☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple

☒

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☒

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☒

Extracto para publicación según formato

☒

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms

☐

Otros Documentos

☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC. 17'017.671 Btá

T.P.No. 2978



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 890174999-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 20,791
FECHA : MAYO 11 DE 2000

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00034349 00002000
Fecha (AMD) : 2000-05-12 12:47:44
Tramite : 003 PATENTES D 1 REGISTRON 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** C O N D I C I O N A D O *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PASO	VF. PASO
CASTILLO GONZ Y ASOCIADOS	CONDICIONACION	BANCO POPULAR	BUCOTA	050-00021-9	912251	3,178,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SSL DE PATENTE DE IN	600,000.00
		TOTAL	600,000.00

CON: SEISCIENTOS CERO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

INHIBIDORES DE LA MYT1-QUINASA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a inhibidores de la enzima quinasa de la tirosina asociada a la membrana y de la treonina ("myt1-quinasa"), a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a métodos para identificar estos compuestos y a métodos de uso de estos compuestos para tratar diferentes formas de cáncer y enfermedades hiperproliferativas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La entrada en mitosis se inicia por el factor promotor de la fase M (MPF), un complejo que contiene la quinasa de la proteína cdc2 y ciclina B. Una regulación apropiada del MPF asegura que la mitosis tiene lugar sólo cuando las fases iniciales del ciclo celular están completas. La fosforilación de la cdc2 en Tyr-15 y Thr-14 suprime esta actividad durante la interfase (G1, S, y G2). En la transición G2-M, la cdc2 es desfosforilada en Tyr-15 y Thr-14 haciendo que el MPF fosforile sus sustratos mitóticos. Se sabe que una precisa familia de las quinasas reguladoras de las cdc (Wee1) es responsable de la fosforilación de la cdc en Tyr-15. Un nuevo miembro de esta familia, la Myt1 ha sido descrita recientemente como la quinasa de la cdc2 específica de Thr-14 y Tyr-15, y ha demostrado ser un importante regulador de la actividad de la cdc2/ciclina-B-quinasa (*Science* 270:86-90. 1995; *Mol. Cell. Biol.* vol 17:571, 1997). La fosforilación inhibidora de la cdc2 es importante para el momento de entrada en mitosis. Algunos estudios han demostrado que la activación prematura de la cdc2 lleva a la catástrofe mitótica y a la muerte celular. Es predecible que la inhibición de la Myt1 cause la activación prematura de la cdc2, y de este modo destruya rápidamente las células proliferativas. También es predecible que la inhibición de la Myt1 reduzca la resistencia a los agentes quimioterapéuticos convencionales que dañan el DNA, debido a que los mecanismos por los que las células evitan la muerte incluyen la parada en la fase G2 del ciclo celular, y la reparación del daño al DNA antes de la división. Esta parada se puede evitar bloqueando la fosforilación inhibidora de la cdc2 por la Myt1. De este modo se fuerza a la célula a entrar en mitosis prematuramente.

La Myt1-quinasa es un importante regulador del ciclo celular, particularmente en la fase G2/M. Sus inhibidores por tanto, deben ser atractivos para el tratamiento del cáncer. Las terapias actuales del cáncer, incluyendo la cirugía, radiación, y quimioterapia, son a menudo insatisfactorias para curar la enfermedad. Las poblaciones de pacientes son grandes. Por ejemplo, sólo en el cáncer de colon hay 160.000 nuevos casos cada año en los Estados Unidos, y 60.000 muertes. Hay 600.000 nuevos

casos de cáncer de colon cada año en todo el mundo. Las cifras para el cáncer de pulmón son dos veces las del cáncer de colon. La mayor deficiencia de las quimioterapias para los principales tumores sólidos es que la mayoría de los pacientes fallan en la respuesta. Esto es debido a la regulación del ciclo celular y la subsiguiente reparación del daño al DNA o al aparato mitótico, los objetivos de los agentes quimioterápicos más efectivos. La Myt1-quinasa ofrece un punto de intervención posterior desde estos mecanismos por lo que las células tumorales desarrollan resistencia. La inhibición de la Myt1 puede tener por sí misma beneficio terapéutico en la reducción de la proliferación tumoral, y en adición, se puede usar en unión con las quimioterapias convencionales para evitar la resistencia al fármaco.

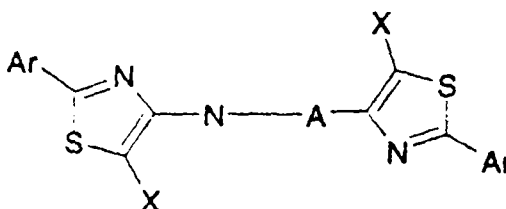
En base a lo dicho, existe la necesidad de identificar un potente inhibidor de la enzima myt1-quinasa para el tratamiento de diferentes indicaciones, incluyendo el cáncer, asociadas con el presente receptor.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención incluye compuestos representados por la fórmula (I) que se indica más adelante, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos de antagonizar el receptor de la myt1-quinasa usando estos compuestos.

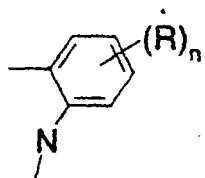
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

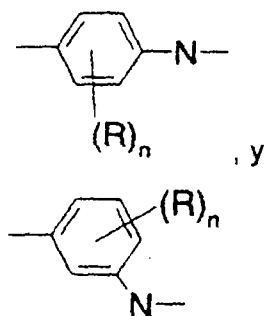
La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I), que se indica a continuación:



Fórmula (I)

donde A representa un enlace covalente, o un anillo de aril-amina disustituido en 1,2, 1,3 o 1,4, seleccionado del grupo constituido por:





donde

R se selecciona independientemente del grupo constituido por H, OMe, Cl, Br, F, NO₂ y CN;

n es un número entero de 1 a 4;

cada X se selecciona independientemente del grupo constituido por H, Br, CH₃, NO₂, CN, y NR₁R₂;

cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

y

R₁ y R₂ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄, ramificado o cíclico, que contiene opcionalmente O o N.

Los compuestos preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo constituido por:

bis[2-(4-fenil-5-metil)tiazolil]amina,

bis[2-(4-(2-piridil)tiazolil]amina,

bis[2-[4-(3-piridil)tiazolil]amina,

N,N-bis(5(3,4-diclorofenil)-2-tiazolil)amina,

N,N-bis(4-(4'-bifenil)-2-tiazolil)amina,

1,4-bis(4-(4'-bifenil)-2-tiazolilamino)benceno,

1,3-bis[4-(3-piridil)-2-tiazolilamino]benceno,

1,4-bis[4-fluorofenil-2-tiazolilamino]benceno; e

1,4-bis(4-(4-metoxifenil)-2-tiazolilamino)benceno.

Compuestos más preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo constituido por:

bis[2-(4-fenil-5-metil)tiazolil]amina,

1,4-bis(4-(4-metoxifenil)-2-tiazolilamino)benceno,

N,N-bis(4-(4'-bifenil)-2-tiazolil)amina,

1,4-bis(4-(4'-bifenil)-2-tiazolilamino)benceno,

1,4-bis[4-fluorofenil-2-tiazolilamino]benceno,
bis[2-(4-(2-piridil)tiazolil)amina y
bis[2-(4-(3-piridil)tiazolil)amina.

Los compuestos más preferidos de la presente invención se seleccionan del
5 grupo constituido por:

bis[2-(4-fenil-5-metil)tiazolil]amina,
1,4-bis(4-(4-metoxifenil)-2-tiazolilamino)benceno,
N,N-bis(4-(4'-bifenil)-2-tiazolil)amina, e
hidrobromuro de 1,4-bis(4-(4'-bifenil)-2-tiazolilamino)benceno.

10 Como se usa aquí, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado opcional-
mente sustituido, unido por enlaces sencillos carbono-carbono. El grupo hidrocarbo-
nado alquilo puede ser lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado. Preferible-
mente, el grupo es saturado, lineal o cíclico.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos
15 de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas.
Todos estos compuestos y diastereómeros están contemplados dentro del alcance de
la presente invención.

Los presentes compuestos se pueden formular también como sales y com-
plejos de los mismos, farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente
20 aceptables son sales no tóxicas en las cantidades y concentraciones a las que se
administran.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido
tales como las que contienen sulfato, hidrocloreuro, fumarato, maleato, fosfato, sulfa-
mato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, benceno-
25 sulfonato, *p*-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y quinato. Las sales farmacéutica-
mente aceptables se pueden obtener a partir de ácidos tales como ácido clorhídrico,
ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido fosforico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido
cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido
etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido ciclohe-
30 xilsulfámico, ácido fumárico, y ácido quínico.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen también sales de adición de
bases tales como las que contienen benztatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina,
etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio,
amonio, alquilamina, y cinc, cuando están presentes grupos funcionales ácidos tales
35 como ácido carboxílico o fenol.

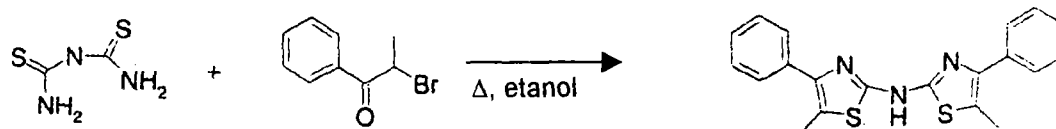
Las sales preferidas incluyen hidrobromuro, dihidrobromuro y bis-trifluoroacetato.

Los presentes compuestos se preparan fácilmente por los esquemas representados a continuación:

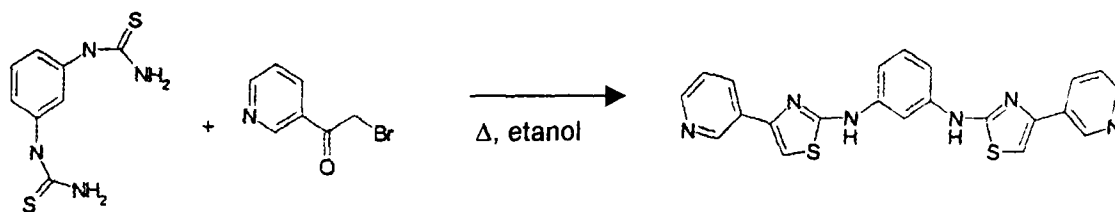
5

Esquema 1

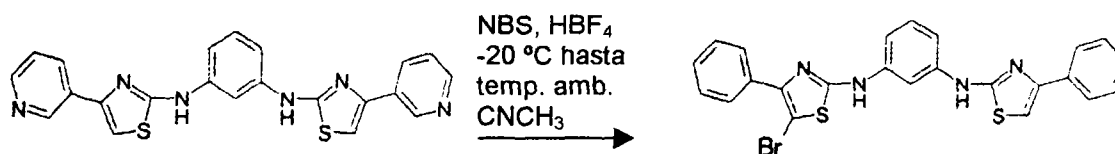
Ecuación 1



Ecuación 2



Esquema 2



Los correspondientes compuestos de bis-tiazolilo se sintetizan por medio de la condensación de ditiobiuret (como en la ecuación 1) o cualquier otra bis-tiourea tal como 1,3-difenilditiourea (como en la ecuación 2) con dos equivalentes de una bromocetona apropiadamente sustituida tal como 2-bromo-1-fenilpropan-1-ona en un disolvente tal como etanol o acetona o cualquier otro disolvente adecuado. La mezcla de reacción se calienta a 70-90 °C durante varias horas (4-12 h). Por enfriamiento de la reacción se obtiene el producto deseado como una sal de bis-hidrobromuro.

La monobromación de los compuestos de bis-tiazol se puede conseguir por ejemplo por medio de la reacción de la N-bromosuccinimida en presencia de un ácido tal como ácido fluorobórico, o cualquier otro ácido prótico adecuado, en un disolvente tal como acetonitrilo o cualquier otro disolvente adecuado, siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía (Oberhauser, T. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 4504-4506). La bis-bromación se puede conseguir por medio de cualquier reacción conocida de bromación, tal como la reacción del bis-tiazol con la N-bromosuccinimida utili-

zando DMSO o acetonitrilo o bromo en ácido acético, a reflujo, o cualquier otro método conocido por los químicos expertos en la técnica.

Con apropiada manipulación y protección de cualquier grupo funcional químico, la síntesis de los restantes compuestos de la fórmula (I) se consigue por métodos análogos a los anteriores.

Para usar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de los seres humanos y de otros mamíferos, dicho compuesto se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar, como una composición farmacéutica.

Los presentes ligandos se pueden administrar por diferentes vías incluyendo la administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, oral, tópica, transdérmica, o transmucosal. Para administración sistémica, se prefiere la administración oral. Para la administración oral, por ejemplo, los compuestos se pueden formular en formas farmacéuticas orales convencionales, tales como cápsulas, comprimidos y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y gotas concentradas.

Alternativamente, se pueden usar los inyectables (administración parenteral), por ejemplo, intramusculares, intravenosos, intraperitoneales y subcutáneos. Para formas inyectables, los compuestos de la invención se formulan en soluciones líquidas, preferiblemente, en tampones o soluciones fisiológicamente compatibles, tales como solución salina, solución de Hank, o solución de Ringer. En adición, los compuestos se pueden formular en forma sólida y redisolver o suspender inmediatamente antes de su uso. También se pueden producir formas liofilizadas.

La administración sistémica se puede realizar también por medios transmucosales o transdérmicos. Para administración transmucosal o transdérmica, se usan en la formulación, agentes penetrantes apropiados para la barrera que debe ser permeada. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica, e incluyen por ejemplo, para administración transmucosal, sales biliares y derivados del ácido fusídico. En adición, se pueden usar detergentes para facilitar la permeación. La administración transmucosal, por ejemplo, puede hacerse por medio de pulverizadores nasales, supositorios rectales, o supositorios vaginales.

Para administración tópica, los compuestos de la invención se pueden formular en pomadas, ungüentos, geles o cremas, como es generalmente conocido en la técnica.

Las cantidades a ser administradas de los diferentes compuestos, se pueden determinar por procedimientos estándar, teniendo en cuenta factores tales como las

IC₅₀, EC₅₀ del compuesto, la semivida biológica del compuesto, la edad, tamaño y peso del paciente, y la enfermedad o trastorno asociado con el paciente. La importancia de estos y otros factores a ser considerados, es conocida por las personas con experiencia normal en la técnica.

- 5 Las cantidades administradas también dependen de las vías de administración y del grado de biodisponibilidad oral. Por ejemplo, de los compuestos con baja biodisponibilidad oral, se tienen que administrar dosis relativamente más altas.

Preferiblemente, la composición está en forma de dosis unitarias. Para aplicación oral, por ejemplo, se puede administrar un comprimido o una cápsula, para aplicación nasal, se puede administrar una dosis medida en aerosol, para aplicación transdérmica, se puede administrar una formulación tópica o parche, y para liberación transmucosal, se puede administrar un parche bucal. En cada caso, la dosificación es tal que el paciente pueda recibir una dosis única.

- 15 Cada unidad de dosis para administración oral contiene de forma adecuada de 0,01 a 500 mg/kg, y preferiblemente de 0,1 a 50 mg/kg, de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculada como base libre. La dosis diaria para las vías parenteral, nasal, inhalación oral, transmucosal o transdérmica contiene de forma adecuada de 0,01 a 100 mg/kg, de un compuesto de la fórmula (I). Una formulación tópica contiene de forma adecuada de 0,01 a 5,0 % de un compuesto de la fórmula (I). El ingrediente activo se puede administrar de 1 a 6 veces al día, preferiblemente de una vez, de forma suficiente para presentar la actividad deseada, como es fácilmente evidente para los expertos en la técnica.

Como se usa aquí, "tratamiento" de una enfermedad incluye la prevención, retraso y profilaxis de una enfermedad, pero no está limitado a esto. Como se usa aquí, "enfermedades" tratables usando los presentes compuestos incluyen, pero no están limitadas a, leucemias, cánceres de tumor sólido, metástasis, cánceres de tejido blando, cáncer de cerebro, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de útero, cáncer de testículos, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cáncer de cuello, enfermedades inflamatorias proliferativas crónicas tales como la psoriasis y la artritis reumatoide; enfermedades cardiovasculares proliferativas tales como la restenosis; trastornos oculares proliferativos tales como la retinopatía diabética; y enfermedades hiperproliferativas benignas tales como los hemangiomas.

- 35 Las composiciones de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéu-

ticamente aceptables que son activas cuando se administran oralmente, se pueden formular como jarabes, comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar. Una formulación de jarabe, generalmente consiste en una suspensión o solución del compuesto o sal en un excipiente líquido por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante. Cuando la composición está en la forma de un comprimido, se puede usar cualquier excipiente farmacéutico empleado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales excipientes incluyen estearato de magnesio, *terra alba*, talco, gelatina, goma arábica, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en la forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación rutinaria, por ejemplo usando los excipientes mencionados antes en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en la forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier excipiente farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan a una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas constan de una solución o suspensión de un compuesto o sal en un excipiente estéril acuoso o no acuoso que contiene opcionalmente un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

Las composiciones típicas para inhalación están en la forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar como un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propelente convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

Una formulación típica de supositorios comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es activa cuando se administra de esta forma, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo, glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales de bajo punto de fusión o sus análogos sintéticos.

Formulaciones típicas dérmicas y transdérmicas comprenden un vehículo convencional acuoso o no acuoso, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta en forma de un emplasto, parche o membrana, medicados.

Preferiblemente la composición está en forma de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, una cápsula o una dosis medida en aerosol, de forma que el paciente pueda recibir una dosis única.

No se esperan efectos toxicos inaceptables cuando se administran los com-

puestos de la presente invención de acuerdo con la presente invención.

La actividad biológica de los compuestos de la fórmula (I) se demostró por los ensayos que se indican a continuación.

Ensayos *in vitro*

- 5 Los compuestos capaces de inhibir la myt1-quinasa se pueden identificar con ensayos *in vitro* y ensayos celulares como se describen a continuación. Para los expertos en la técnica deben ser obvias las variaciones a estos ensayos.

Expresión de la GST-Myt1:

- 10 Se formó una construcción de expresión de la GST-Myt1, que tiene el gen de la glutatión-S-transferasa fusionado con el amino terminal de la Myt1-quinasa a través de un ligante que contiene un sitio de escisión de la trombina. Este clon ha sido truncado en el aminoácido 362 de la Myt1, justo antes del dominio de la transmembrana. Esta construcción se clonó dentro del vector de expresión del baculovirus, pFASTBAC, y éste se usó para preparar la reserva viral para la subsiguiente infección. Se infectaron células de *spodoptera frugiperda* (Sf21) con el virus que expresa la GST-Myt1 y se cultivaron las células durante 3 días, después se recogieron y se congelaron.

Purificación de la GST-Myt1:

- 20 La proteína GST-Myt1 se purificó como sigue: un sedimento de células Sf21 que expresan la GST-Myt1 se resuspendió sobre hielo en 10 ml de solución tampón de lisis (tris-Cl 50 mM, pH 7,5, NaCl₂ 250 mM, ditioneitol (DTT) 1 mM, NP-40 al 0,1%, cóctel del inhibidor de la proteasa al 5 % (v/v), ortovanadato de sodio 1 mM), las células se lisaron por sonicación y se centrifugaron a 100.000 x g durante 30 min. Se añadió el sobrenadante a 5 ml (volumen compactado) de glutatión-sefarosa 4B, equilibrado en tampón de lavado (tris-Cl 20 mM, pH 7,0, MgCl₂ 10 mM, NaCl₂ 100 mM, DTT 1 mM, cóctel del inhibidor de la proteasa al 0,5 % (v/v), ortovanadato de sodio 1 mM). La mezcla se movió con oscilación durante 30 min. La resina con la GST-Myt1 ligada, se centrifugó a 500 x g durante 5 min y se lavó con 14 ml de solución tampón de lavado. Las perlas se centrifugaron como anteriormente y se resuspendieron en 30 otros 14 ml de solución tampón de lavado. La suspensión se transfirió a una columna y se dejó compactar, después se dejó fluir a su través, por gravedad, la solución tampón de lavado. La GST-Myt1 se eluyó de la columna con 10 ml de glutatión 10 mM en Tris-Cl 50 mM, pH 8,0 en fracciones de 500 µl. Se determinaron las concentraciones de proteínas de las fracciones, usando un kit de ensayo de proteínas Bio-Rad siguiendo instrucciones. Las fracciones que contienen la GST-Myt1 se reunieron y se 35

diluyeron hasta una concentración de ~ 0,5 mg/ml y se dializaron durante 4 horas a 4 °C en tampón de diálisis (HEPES 20 mM, pH 7,0, acetato de manganeso 1 mM, NaCl₂ 100 mM, Brij-35 al 0,05 %, glicerol al 10 %, DTT 1 mM, cóctel del inhibidor de la proteasa al 0,2 % (p/v), ortovanadato de sodio 1 mM). La proteína se dividió en alícuotas y se almacenó a -80 °C.

Ensayos enzimáticos:

Ensayo de autofosforilación de la GST-Myt1 por DELFIA

Se realizaron los inmunoensayos fluorescentes retardados (DELFA) en placas *maxisorp* NUNC de 96 pocillos, a 50 µl/pocillo con 0,25 µg de GST-Myt1, en solución tampón A (HEPES 50 mM, pH 7,4, Mn(Oac)₂ 2 mM, ATP 5 µM, DTT 1 mM). Se iniciaron las reacciones de autofosforilación por la adición de GST-Myt1 en solución tampón y se dejaron continuar a temperatura ambiente con agitación durante 20 min. Se pararon las reacciones con la adición de EDTA hasta una concentración final 20 mM, y se dejó que la proteína continuara uniéndose a los pocillos durante 40 min adicionales. Se lavaron los pocillos tres veces con 300 µl de TBS/Tween (Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl₂ 150 mM, Tween-20 al 0,2 %). Después del lavado, se bloqueó la placa usando *Pierce's Superblock* en TBS a 100 µl/pocillo. Éste se decantó inmediatamente y se repitió el bloqueo dos veces más. Se lavó entonces la placa de nuevo con tres lavados de 300 µl/pocillo de TBS-Tween. Después se añadieron a los pocillos 100 µl de anticuerpos antifosfotirosina marcados con Eu, diluidos a 0,125 µg/ml en TBS-Tween conteniendo 0,15 mg/ml de BSA, y se dejaron incubar durante 30 min con agitación a temperatura ambiente. Se lavaron entonces los pocillos tres veces con 300 µl de TBS-Tween, se añadieron 200 µl por pocillo de solución de enriquecimiento y se incubaron con agitación durante 10 min. Se leyó entonces la placa en un contador de placas 1420 VICTOR de Wallac. Inc. Se usaron condiciones idénticas para los estudios del inhibidor excepto que el ATP está a concentración 1 µM y que los inhibidores se añaden en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración final del 1 %. Los intervalos típicos de concentración a los que se espera que los compuestos del ensayo inhiban la autofosforilación de la myt1, son 0,001 a 10 µM.

Estudios biológicos:

Estudios del ciclo celular

Se realizaron estudios de fármacos considerando los efectos celulares, en la línea de células adherentes Hela S3. Las células se distribuyeron en placas a una concentración suficientemente baja para que 24 horas más tarde estuvieran en la

confluencia de 10-20 % (típicamente 2×10^5 células/15 cm²). Se sincronizaron entonces las células en la fase S por un bloqueo repetido con timidina. Brevemente, se trataron las células con timidina 2 mM durante 18 horas, se liberaron durante 8 horas por medio de 3 lavados, y después se trataron de nuevo con timidina. Después de la
5 segunda liberación de la timidina, el 95 % de las células estuvieron en la fase S. Las células sincronizadas se devolvieron entonces al medio completo que contiene un fármaco que daña el DNA tal como topotecan 50 nM (una dosis que se ha visto que es suficiente para parar las células en la fase inicial G2 sin inducir la apoptosis) solo y en combinación con los compuestos de ensayo, durante hasta 18 horas. Se realiza-
10 ron entonces los perfiles del ciclo celular citométricamente usando un procedimiento para teñir los núcleos con yoduro de propidio. (Vindelov *et al*, *Cytometry* Vol. 3, No. 5, 1983, 323-327). Es de esperar que los inhibidores de la Myt1 inviertan la parada en G2 causada por el agente que daña el DNA. Los intervalos típicos de concentración para tal actividad son de 0,001 a 10 μ M.

15 **Estudios de proliferación/apoptosis:**

Se realizaron estudios de proliferación en una serie de líneas celulares adherentes y no adherentes que incluyen Hela S3, HT29, y Jurkat. En el ensayo de proliferación se utilizó un cambio colorimétrico resultante de la reducción del reactivo XTT de tetrazolio a un producto formazan por medio de las células metabólicamente acti-
20 vas (Scudiero *et al*. *Cancer Research*, 48, 1981, 4827-4833). Se sembraron las células a 100 μ l en placas de 96 pocillos hasta una confluencia de aproximadamente 10 % (la concentración celular varió con la línea de células) y se cultivaron durante 24 horas. Se añadieron entonces los compuestos al medio con o sin suficiente vehículo, para llevar las células hasta un volumen final de 200 μ l que contiene los reactivos
25 químicos en DMSO al 0,2 %. Las células recibieron múltiples concentraciones de los fármacos anti-proliferativos que dañan el DNA tales como topotecan, los compuestos de ensayo, y el tratamiento de combinación a 37 °C y CO₂ al 5 %. 72 horas más tarde, se añadieron a cada pocillo 50 μ l de una mezcla de XTT/metosulfato de fenazina y se dejaron incubar las células durante 90 min. Se leyeron las placas a 450 nm, y los
30 efectos anti-proliferativos se compararon en relación a las células tratadas con el vehículo. Los inhibidores de la Myt1 se espera que inhiban la proliferación de tales líneas celulares cancerosas y/o mejoren la citotoxicidad de los fármacos quimioterá-
péuticos que dañan el DNA. Los intervalos típicos de concentración para tal actividad son de 0,001 a 10 μ M. Otros ensayos de proliferación celular o citotoxicidad se pue-
35 den usar también con los compuestos de ensayo, y estos ensayos son conocidos por

los expertos en la técnica.

La presente invención incluye los ejemplos que siguen pero no está limitada a ellos. Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron a 300 MHz usando un espectrofotómetro Bruker AM 300. CDCl_3 es deuteriocloroformo, DMSO-d_6 es hexadeuteriodimetilsulfóxido, y CD_3OD es tetradeuteriometanol. Los desplazamientos químicos se registran en partes por millón (δ) a partir del estándar interno tetrametilsilano. Las abreviaturas para los datos de NMR son como sigue: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = quartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, app = aparente, br = ancho. J indica la constante de acoplamiento de NMR medida en hertz. Los espectros de infrarrojos de onda continua (IR) se registraron en un espectrofotómetro de infrarrojos Perkin-Elmer 683, y los espectros de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR) se registraron en un espectrofotómetro de infrarrojos Nicolet Impact 400 D. Los espectros IR y FTIR se registraron en el modo de transmisión, y las posiciones de las bandas se registraron en longitudes de onda inversas (cm^{-1}). Los espectros de masas se determinaron en los instrumentos VG 70 FE, PE Syx API III, o VG ZAB HF, usando técnicas de bombardeo de átomos rápidos (FAB) o de ionización por electropulverización (ES). Se obtuvieron análisis elementales usando un analizador elemental Perkin-Elmer 240C. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de puntos de fusión de Thomas-Hoover y están sin corregir. Todas las temperaturas se registran en grados Celsius.

Para cromatografía en capa fina se utilizaron placas de cromatografía en capa fina Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254. Tanto la cromatografía rápida como la cromatografía por gravedad, se llevaron a cabo en gel de sílice, E., Merck Kieselgel 60 (230-400 mallas). La cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) analítica y preparativa se realizó en cromatógrafos Rainin o Beckman. ODS significa un soporte cromatográfico de gel de sílice derivatizado con octadecilsililo. 5 μ Apex-ODS indica un soporte cromatográfico de gel de sílice derivatizado con octadecilsililo que tiene un tamaño de partícula nominal de 5 μ , fabricado por Jones Chromatography, Littleton, Colorado. YMC ODS-AQ® es un soporte cromatográfico ODS y es una marca registrada de YMC Co. Ltd., Kyoto, Japan. PRP-1® es un soporte cromatográfico polimérico (estireno-divinilbenceno), y es una marca registrada de Hamilton Co., Reno, Nevada). Celite® es una ayuda filtrante compuesta de tierra de diatomeas lavada con ácido, y es una marca registrada de Manville Corp., Denver, Colorado.

Ejemplo 1

Hidrobromuro de bis[2-(4-fenil-5-metil)thiazolil]amina

MS (ES) m/e 363,7 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d) δ 7,74 (d, J=10 Hz, 4H), 7,52 (t, J=6 Hz, 4H), 7,39 (t, J=11 Hz, 2H).

5

Ejemplo 2

Dihidrobromuro de bis[2-(4-(2-piridil)thiazolil]amina

MS (ES) m/e 337,7 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d) δ 8,71 (d, J=3 Hz, 2H), 8,23 (m, 4H), 8,05 (s, 2H), 7,59 (t, J=6 Hz, 2H).

Ejemplo 3

Bis-trifluoroacetato de bis[2-(4-(3-piridil)thiazolil]amina

10

MS (ES) m/e 337,7 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d) δ 9,33 (s, 2H), 9,04 (d, J=10 Hz, 2H), 8,75 (d, J=5 Hz, 2H), 8,08 (t, J=11 Hz, 2H), 7,88 (s, 2H).

Ejemplo 4

Dihidrobromuro de N,N-bis(5(3,4-diclorofenil)-2-thiazolil)amina

15

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d) δ 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,94 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,73 (d, J=8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 5

Dihidrobromuro de 1,3-bis[4-(3-piridil)-2-thiazolilamino]benceno

20

MS (ES) m/e 428,8 [M+H]⁺ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d) δ 10,44 (s, 2H), 9,17 (d, J=1,7 Hz, 2H), 8,47 (dd, J=1,7-4,7 Hz, 2H), 8,23-8,29 (m, 4H), 7,56 (s, 2H), 7,39 (dd, J=5,0, 8,0 Hz), 7,32 (s, 2H).

Se pueden preparar formulaciones para uso farmacéutico que incorporan los compuestos de la presente invención, en diferentes formas y con numerosos excipientes. Ejemplos de tales formulaciones se dan a continuación:

25

Ejemplo 6

Formulación inhalante:

Un compuesto de la fórmula (I), (1 mg a 100 mg) se convierte en aerosol desde un inhalador con dosis medidas para administrar la cantidad deseada de fármaco para cada uso.

30

Ejemplo 7

Formulación en comprimidos:

Comprimidos/Ingredientes		Por comprimido
1.	Ingrediente activo (compuesto de la fórmula (I))	40 mg

2.	Almidón de maíz	20 mg
3.	Ácido alginico	20 mg
4.	Alginato de sodio	20 mg
5.	Estearato de magnesio	1,3 mg

Procedimiento para la formulación en comprimidos:

Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 en un mezclador adecuado. Se añade suficiente agua en porciones a la mezcla, mezclando con cuidado después de cada adición hasta que la masa tenga una consistencia que permita su conversión en gránulos húmedos. La masa húmeda se convierte en gránulos pasándola a través de un granulador oscilante usando un tamiz de malla No. 8 (2,38 mm). Los gránulos húmedos se secan entonces a una temperatura de 60 °C hasta desecación. Los gránulos secos se lubrican con el ingrediente No. 5, y los gránulos lubricados se comprimen en una máquina de comprimir adecuada.

10

Ejemplo 8

Formulación parenteral:

Una composición farmacéutica para administración parenteral se prepara disolviendo una cantidad apropiada de un compuesto de la fórmula (I) en polietilenglicol con calentamiento. Esta solución se diluye entonces con agua para inyección (hasta 100 ml). La solución se esteriliza entonces por filtración a través de un filtro de membrana de 0,22 micrones y se llena en envases estériles herméticos.

Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitarse a ellas, las patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan aquí como referencia como si cada publicación individual estuviera específica e individualmente indicada a ser incorporada como referencia, como si estuviera totalmente publicada.

20

bis[2-(4-(2-piridil)thiazolil)amina,
bis[2-[4-(3-piridil)thiazolil)amina,
N,N-bis(5(3,4-diclorofenil)-2-thiazolil)amina,
N,N-bis(4-(4'-bifenil)-2-thiazolil)amina,
5 1,4-bis(4-(4'-bifenil)-2-thiazolilamino)benceno,
1,3-bis[4-(3-piridil)-2-thiazolilamino]benceno,
1,4-bis[4-fluorofenil-2-thiazolilamino]benceno; y
1,4-bis(4-(4-metoxifenil)-2-thiazolilamino)benceno.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, seleccionado del grupo constituido
10 por:

bis[2-(4-fenil-5-metil)thiazolil]amina,
1,4-bis(4-(4-metoxifenil)-2-thiazolilamino)benceno,
N,N-bis(4-(4'-bifenil)-2-thiazolil)amina,
1,4-bis(4-(4'-bifenil)-2-thiazolilamino)benceno,
15 1,4-bis[4-fluorofenil-2-thiazolilamino]benceno,
bis[2-(4-(2-piridil)thiazolil)amina y
bis[2-[4-(3-piridil)thiazolil)amina.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, seleccionado del grupo constituido
por:

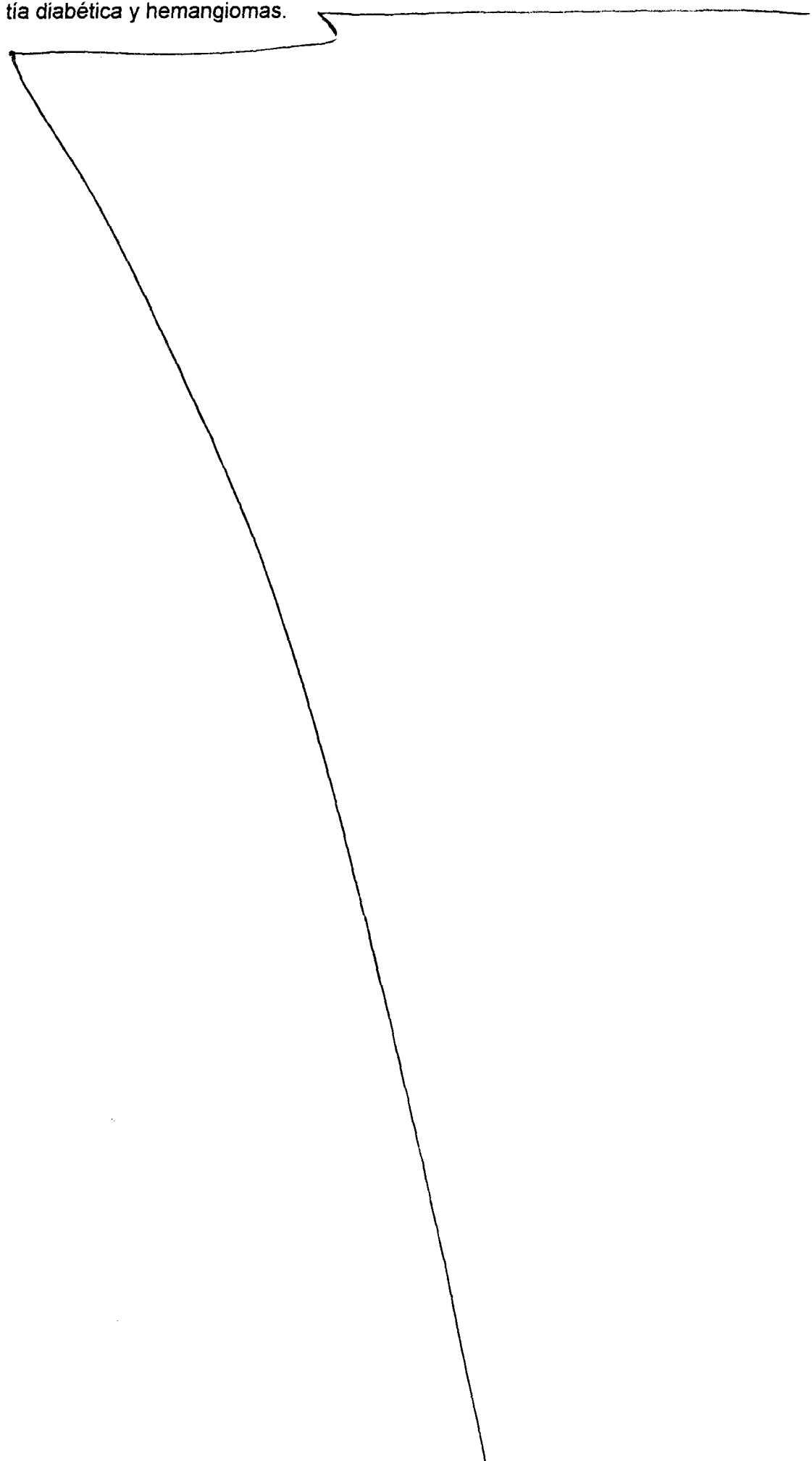
20 bis[2-(4-fenil-5-metil)thiazolil]amina,
1,4-bis(4-(4-metoxifenil)-2-thiazolilamino)benceno,
N,N-bis(4-(4'-bifenil)-2-thiazolil)amina, e
hidrobromuro de 1,4-bis(4-(4'-bifenil)-2-thiazolilamino)benceno.

25 5. Un método para antagonizar al receptor de la myt1-quinasa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1.

6. Un método para tratar una enfermedad o un trastorno seleccionado del grupo constituido por leucemias, cánceres de tumor sólido, metástasis, cánceres de tejido blando, cáncer de cerebro, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, 30 cáncer de próstata, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de útero, cáncer de testículos, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cáncer de cuello, enfermedades inflamatorias proliferativas crónicas, enfermedades cardiovasculares proliferativas, trastornos oculares proliferativos y enfermedades hiperproliferativas benignas, que 35 comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de un com-

puesto según la reivindicación 1.

^{6f}7. Un método según la reivindicación 6, en el que la enfermedad o trastorno tratado se selecciona del grupo constituido por psoriasis, artritis reumatoide, retinopatía diabética y hemangiomas.



RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se proporcionan nuevos antagonistas del receptor de la myt-quinasa y métodos para su uso.

Los folios 22 y 23 son tarjetas. A 202012A
A junio 19/2000 *

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

22

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD:

(72) INVENTOR/ES:

Maria A. LAGO

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(33) PAÍS:

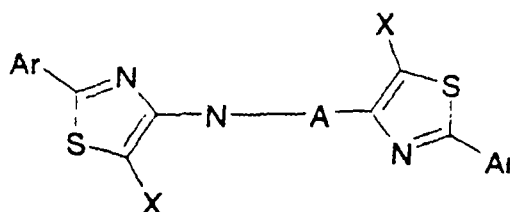
(74) APODERADO:

GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: INHIBIDORES DE LA MYT1- QUINASA

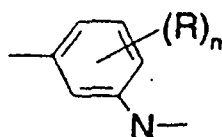
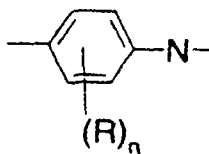
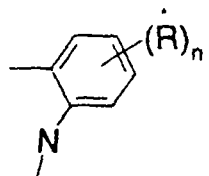
(57) RESUMEN:

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), que se indica a continuación:



Fórmula (I)

donde A representa un enlace covalente, o un anillo de aril-amina disustituido en 1,2, 1,3 o 1,4, seleccionado del grupo constituido por:



donde

R se selecciona independientemente del grupo constituido por H, OMe, Cl, Br, F, NO₂ y CN;

n es un número entero de 1 a 4;

cada X se selecciona independientemente del grupo constituido por H, Br, CH₃, NO₂, CN, y NR₁R₂;

cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

y

R₁ y R₂ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄, ramificado o cíclico, que contiene opcionalmente O o N.

6. Un método para tratar una enfermedad o un trastorno seleccionado del grupo constituido por leucemias, cánceres de tumor sólido, metástasis, cánceres de tejido blando, cáncer de cerebro, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de útero, cáncer de testículos, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cáncer de cuello, enfermedades inflamatorias proliferativas crónicas, enfermedades cardiovasculares proliferativas, trastornos oculares proliferativos y enfermedades hiperproliferativas benignas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-34349

Fecha: 16 de Mayo del 2000

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.472 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania.
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSON y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSON

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI

Revisado

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

4302000-05-16

EXPEDIENTE 2000-34349

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | | |
|--|--|--|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y el Resolución 002 del 4 de Enero del 2000). |
| SI ☐ | NO ☒ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI ☐ | NO ☐ | NO APLICABLE ☒ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☐ | NO ☐ | NO APLICABLE ☒ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☐ | NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURÍDICAS

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|--|-----------------------------|--|
| SI ☒ | NO ☐ | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI ☒ | NO ☐ | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 16 de Mayo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00-34349

CONCEPTO TÉCNICO N° 948

IPC: A61K 31/425

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

*El título debe estar acorde con el capítulo reivindicatorio y descriptivo, el cual se refiere a derivados de bis tiazol-

*Debe adjuntar los artes finales, las tarjetas de los archivos temático y propietarios debidamente diligenciadas, junto con el extracto para publicación.

Santa Fe de Bogotá, D.C., 19 de junio de 2000

202012

30. 10

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 2000-34349

AUTO 1573

430
2000-07-06

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor GERMAN CASTILLO GRAU como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

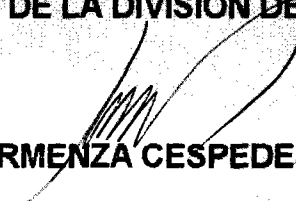
ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

04 JUL 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.,  06 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA
202022