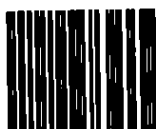


PETITORIO

Industria y Comercio
COPIA DE LA FOLIO 33



01 16772

SECRETARÍA Y OFICINA

Radicación : 01615772 6322223

Folios: 33

Fecha (UTC): 2231-02-28 15:34:07

Trámite : CSE PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE BIENES MATERIALES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION ✓

Dirección: Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A.

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A. ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU ✓

Dirección: Carrera 13 No.37-43, P.12

Teléfono: 2857460

Fax: 2859267

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 17'017.671 TP 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Maria A. LAGO ✓

Dirección:

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio Audubon, Pennsylvania, E.U.A. ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤

Título (54) INHIBIDORES DE MYT1 CINASA ✓

⑥

Clasificación Internacional (51) A61K 31/404, 31/55

⑦

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

E.U.A.

(32) Fecha

Marzo 2, 2000

(31) Número de Solicitud

60/186.532

Fuente: Convención de París

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No. 1740/413403

Fecha _____

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

2

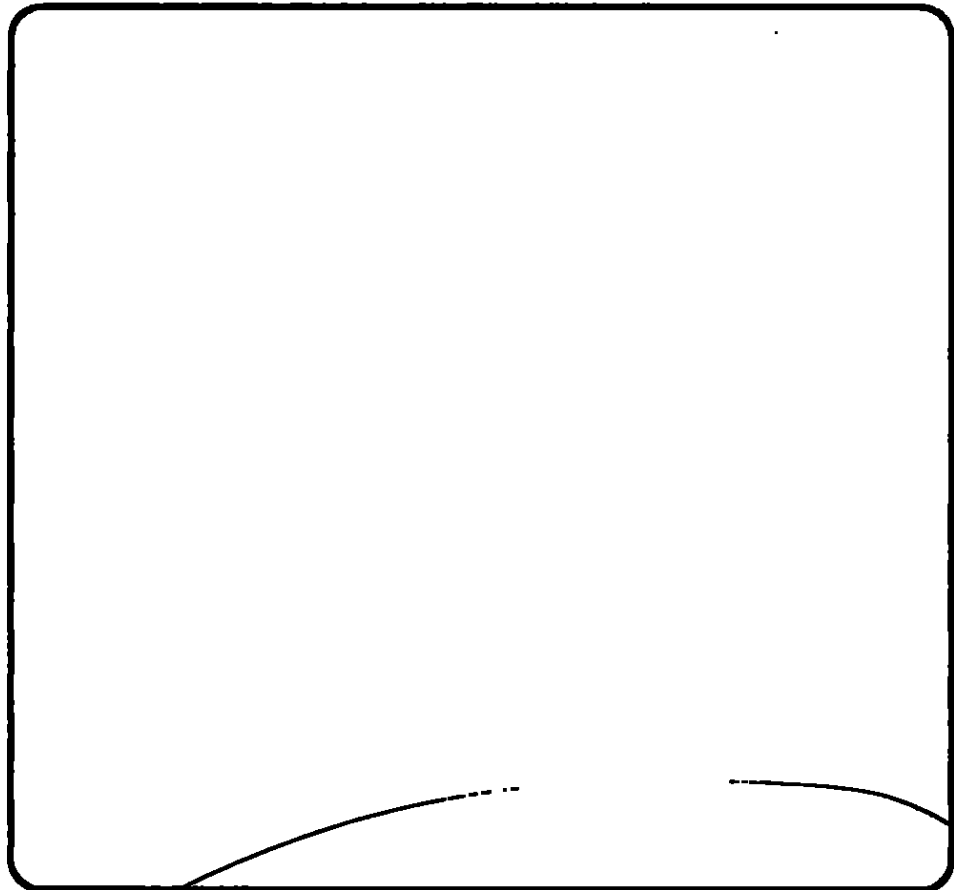
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. PODER No. 15.479
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA: _____

C.C. 17'017.671 T.P. 2978

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicación: 01015772 C-20000000
Fecha (REC): 2001-02-28 15:34:07
Trámite: C-22 PATENTES O I REGISTRO 411 PRESENTAC
Dependencia: 2328 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

Folios: 33

NIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 13,401
FECHA : FEBRERO 28 DE 2001

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO BRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2516773	28/02/2001	6,802,520.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
		TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 01015772 00000000 Folios: 33
Fecha (ACD): 2001-02-28 15:34:07
Tramite : COS PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2620 DIVISION DE EJECUS OPERACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 13,403
FECHA : FEBRERO 28 DE 2001

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2516773	28/02/2001	6,802,520.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SOM: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

INHIBIDORES DE MYT1 CINASA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a inhibidores de la enzima de tirosina y treonina cinasa ("myt1 cinasa") asociada a la membrana; composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos; y métodos para identificar estos compuestos y métodos para usar estos compuestos para tratar diversas formas de cáncer y enfermedades hiperproliferativas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La entrada en la mitosis se inicia por el factor promotor de la fase M (MPF), un complejo que contiene la proteína cinasa cdc2 y ciclina B. La regulación apropiada de MPF asegura que la mitosis sólo ocurre después que estén terminadas las fases más tempranas del ciclo celular. La fosforilación de cdc2 en Tyr-15 y Thr-14 suprime esta actividad durante la interfase (G1, S y G2). En la transición G2-M, la cdc2 se desfosforila en Tyr-15 y Thr-14, permitiendo que el MPF fosforile sus sustratos mitóticos. Se sabe que una familia distinta de cinasas reguladoras de la cdc (Wee1) es la responsable de la fosforilación de la Tyr-15 cdc. Recientemente se ha descrito un nuevo miembro de esta familia, la Myt1, como la cdc2 cinasa específica de Thr-14 y Tyr-15, y se ha demostrado que es un regulador importante de la actividad de la cdc2/ciclina B cinasa (Science 270:86-90, 1995; Mol. Cell. Biol. vol 17:571, 1997). La fosforilación inhibidora de cdc2 es importante para la sincronización de la entrada en mitosis. Los estudios han demostrado que la activación prematura de cdc2 conduce a la catástrofe mitótica y a la muerte celular. Se predice que la inhibición de Myt1 causa la activación prematura de cdc2, y de este modo mataría rápidamente a las células proliferantes. Además, se predice que la inhibición de Myt1 reduce la resistencia a productos quimioterapéuticos convencionales que dañan el DNA, debido a que los mecanismos por los cuales las células evitan la muerte implican la interrupción en la fase G2 del ciclo celular, y reparación del daño del DNA antes de la división. Se debería evitar esa interrupción bloqueando la fosforilación inhibidora de Myt1 de cdc2. Forzando, de este modo, a que la célula entre prematuramente en mitosis.

La Myt1 cinasa es un regulador importante del ciclo celular, particularmente en la fase G2/M. Por lo tanto, los inhibidores serían atractivos para el tratamiento del cáncer. A menudo, las actuales terapias contra el cáncer, incluyendo cirugía, radiación y quimioterapia, no tienen éxito para curar la enfermedad. Las poblaciones de pacientes son muy grandes. Por ejemplo, en los Estados Unidos de América hay 160.000

nuevos casos cada año de cáncer de colon solo, y 60.000 muertes. Mundialmente, hay 600.000 nuevos casos de cáncer de colon cada año. El número de cáncer de pulmón es el doble del de cáncer de colon. La mayor deficiencia de las quimioterapias para los principales tumores sólidos es que la mayoría de los pacientes no responden.

- 5 Esto es debido a la regulación del ciclo celular y reparación subsiguiente del daño al DNA o al aparato mitótico, los objetivos para la mayoría de los agentes quimioterapéuticos efectivos. La Myt1 cinasa ofrece un punto de intervención más allá de estos mecanismos por los que las células tumorales desarrollan resistencia. La inhibición de Myt1 podría tener por sí misma, y de por sí, beneficio terapéutico para reducir la proli-
- 10 feración de tumores y, además, se podría usar en conjunción con quimioterapias convencionales para superar la resistencia a fármacos.

Basándose en lo anterior, existe la necesidad de identificar un inhibidor potente de la enzima myt1 cinasa para el tratamiento de diversas indicaciones, incluyendo cáncer, asociadas con el presente receptor.

15

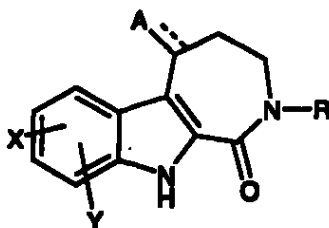
SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención implica compuestos representados por la Fórmula (I) más abajo, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y métodos para antagonizar el receptor de myt1 cinasa usando estos compuestos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), más abajo:



- en la que X e Y se seleccionan, independientemente, del grupo que consta de H, Br, Cl, CH₃, NO₂, CN, NR₁R₂, C=ONR₁R₂MeO, HO, Me, OR; y un anillo arílico o heteroarílico sustituido independientemente con X e Y;
- 25

R representa H o alquilo inferior;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consta de H, alquilo inferior, sustituido o no sustituido con X, y un anillo aromático o heterocíclico, sustituido o no

30 sustituido con Y y X;

A se selecciona del grupo que consta de O, =O, =NR, =N-NHR₃, =NH-NH-CS-NH₂, y =NH-NH-CO-NH₂; o A es alquilo inferior, sustituido o no sustituido con X, anillo arílico o heteroarílico;

o A es un anillo heterocíclico; y

- 5 R₃ se selecciona del grupo que consta de R₁, arilo, heteroarilo, C=OR₁, C=O-arilo y C=O-heteroarilo, sustituido o no sustituido con X e Y.

Los compuestos preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo que consta de:

- 3,4-Dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
- 10 7-Cloro-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
7-Metil-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
7-Fluoro-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
7-Metoxi-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
9-Amino-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
- 15 7-Nitro-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
7-Amino-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
3,4-Dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona-5-dioxima;
Tiosemicarbazona de 3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
5-(Fenilsulfonilhidrazono)-3,4,5,10-tetrahidro-2H-azepino[3,4-b]indol-1-ona;
- 20 5-(Piridin-4-ilhidrazono)-3,4,5,10-tetrahidro-2H-azepino[3,4-b]indol-1-ona;
(1-Oxo-1,3,4,10-tetrahidro-2H-azepino[3,4-b]indol-5-iliden)-hidrazina del ácido 2-aminobenzoico;
5-(Piridin-2-ilhidrazono)-3,4,5,10-tetrahidro-2H-azepino[3,4-b]indol-1-ona;
Semicarbazona de 3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
- 25 7-Furan-3-il-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
7-Tiofen-3-il-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
7-Tiofen-2-il-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
7-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
7-(2,4-Diclorofenil)-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;
- 30 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(semicarbazono)-1-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-azepino[3,4-b]indol-7-carboxílico;
[2-(Piridin-2-ilamino)-etil]-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol-7-carboxílico;

- [2-(4-Aminofenil)etil]-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
- (2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
- 5 (2-Piridin-3-il-etil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
- (Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
- (2-Piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
- 10 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
- (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico.
- 15 Los compuestos más preferidos se seleccionan del grupo que consta de:
- 3,4-Dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
- 7-Cloro-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
- 7-Fluoro-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
- 7-Metoxi-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
- 20 Tiosemicarbazona de 3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
- 5-(Piridin-2-il-hidrazono)-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1-ona;
- Semicarbazona de 3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
- 7-Furan-3-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
- 7-Tiofen-3-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
- 25 7-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
- (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(semicarbazono)-1-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-azepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
- [2-(Piridin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
- 30 (2-Piridin-3-il-etil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
- (Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico; y

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico.

5 Los compuestos más preferidos se seleccionan del grupo que consta de:

3,4-Dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;

7-Cloro-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;

5-(Piridin-2-il-hidrazono)-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1-ona;

Semicarbazona de 3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;

10 7-Furan-3-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;

7-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(semicarbazono)-1-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;

(Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-

15 7-carboxílico;

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico; y

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico.

20 Como se usa aquí, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido unido por enlaces sencillos carbono-carbono. El grupo hidrocarburo de alquilo puede ser lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado. Preferiblemente, el grupo es lineal o cíclico saturado.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos
25 de carbono asimétricos, y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Todos estos compuestos y diastereoisómeros se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

Los presentes compuestos se puede formular también como sales farmacéuticamente aceptables y sus complejos. Las sales farmacéuticamente aceptables son
30 sales no tóxicas en las cantidades y concentraciones a las que se administran.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos tales como aquellas que contienen sulfato, hidrocloreuro, fumarato, maleato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y quinato. Las sales farmacéuti-

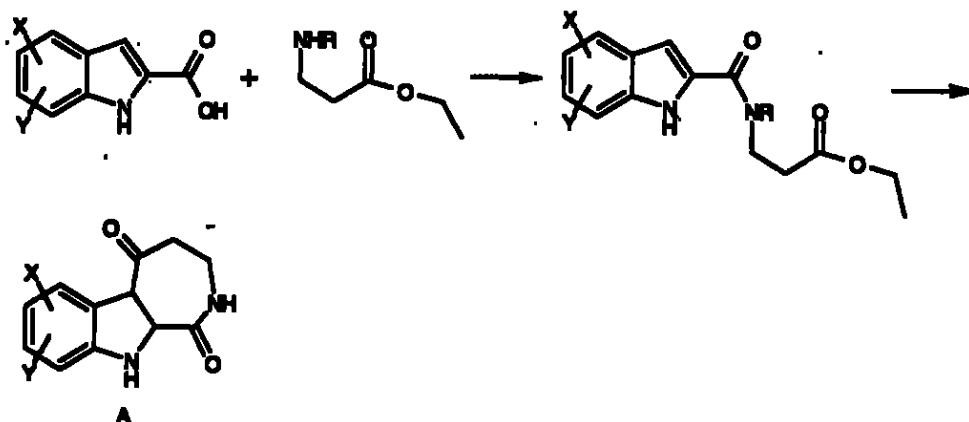
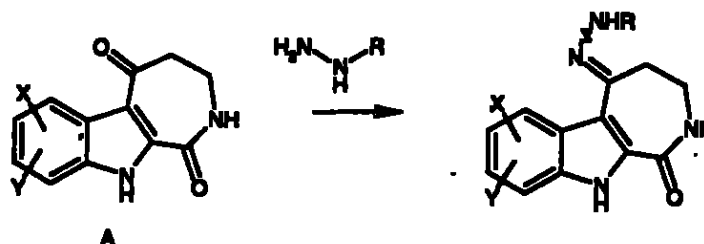
5 camente aceptables pueden obtenerse a partir de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fumárico y ácido quínico.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de bases tales como las que contienen benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaina, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, amonio, alquilamina y zinc, cuando están presentes grupos funcionales ácidos, tales como ácido carboxílico o fenol.

Las sales preferidas incluyen hidrobromuro, dihidrobromuro y bistrifluoroacetato.

Los presentes compuestos se preparan fácilmente por los esquemas representados más abajo:

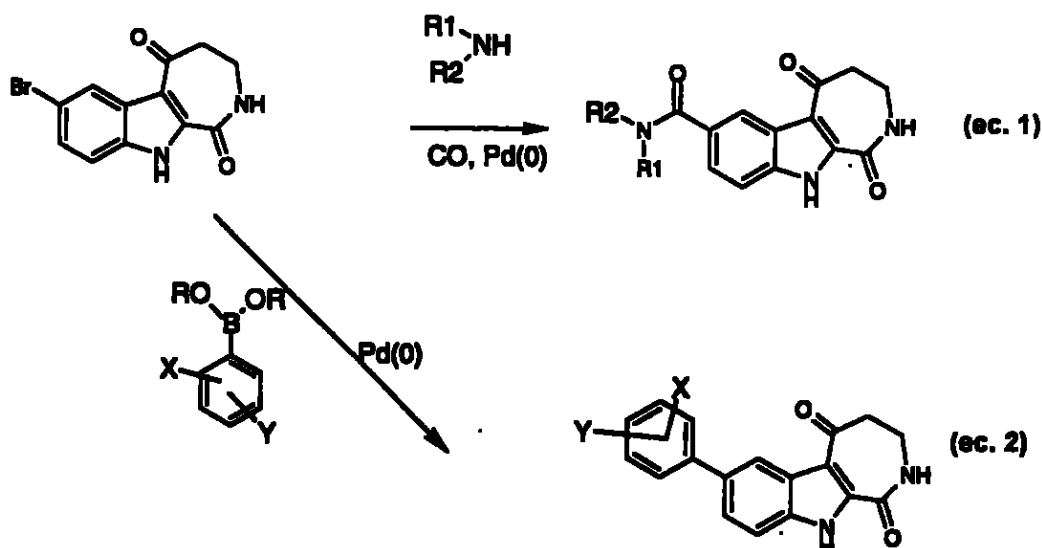
15

Esquema 1Esquema 2

20

X, Y son independientemente H, Br, Cl, CH₃, NO₂, CN, NR₁R₂, C=ONR₁R₂, MeO, HO, Me, OR, arilo y heteroarilo

Esquema 3



5

Preparación general

Los procedimientos generales para la síntesis de estos compuestos se ilustra en los Esquemas 1, 2 y 3.

La preparación del anillo de la 3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona se logró siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 1; por ejemplo, se llevó a cabo el acoplamiento el éster etílico de la β -aminoalanina con ácido indol-2-carboxílico en condiciones estándar de acoplamiento de amidas. La ciclación del éster obtenido de este modo se llevó a cabo por tratamiento en condiciones fuertemente ácidas, tal como ácido metanosulfónico o ácido polifosfórico, conduciendo a la formación del anillo de azepinona.

La reacción de la 3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona con varios nucleófilos de amina, tales como hidracina, semicarbazidas o aminas, se llevó a cabo en condiciones estándar de la bibliografía, conduciendo a la formación de las correspondientes hidrazonas, semicarbazonas e iminas, respectivamente (Esquema 2).

La reacción de 7-bromo-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona en condiciones estándar de acoplamiento catalizada por Pd(0), en atmósfera de monóxido de carbono, en presencia de una amina apropiada, conduce a la formación de la amida correspondiente del ácido 7-carboxílico (ec. 1, Esquema 3). Como alternativa, el acoplamiento de 7-bromo-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona con un

ácido borónico apropiado, en presencia de Pd(0) como catalizador en condiciones estándar, conduce a la formación del compuesto 7-aril o heteroaril sustituido correspondiente (ec. 2, Esquema 3).

5 Con la manipulación y protección apropiada de cualquier funcionalidad química, se logra la síntesis de los compuestos restantes de Fórmula (I) por métodos análogos a los anteriores.

Con el fin de utilizar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de seres humanos y otros mamíferos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica clásica como una composición farmacéutica.

10 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 administración oral, por ejemplo, los compuestos se pueden formular en formas de dosificación orales convencionales tales como cápsulas, comprimidos y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y gotas concentradas.

Como alternativa, se puede utilizar inyección (administración parenteral), p. ej., intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Para inyección, 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. Además, los compuestos se pueden formular en forma sólida y redisolverla o suspenderla inmediatamente antes de su uso. También pueden producirse formas liofilizadas.

25 La administración sistémica también puede realizarse por medios transmuco-sales o transdérmicos. Para la administración transmucosal o transdérmica, en la formulación se utilizan agentes penetrantes apropiados para atravesar la barrera. Tales agentes penetrantes generalmente son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Además, se pueden utilizar detergentes para facilitar la penetración. La administración transmucosal, por ejemplo, puede realizarse utilizando pulverizaciones nasales, supositorios rectales o supositorios vaginales.

30 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 de los diversos compuestos que se administran pueden determi-

narse por procedimientos clásicos teniendo en cuenta factores tales como la Cl_{50} del compuesto, su CE_{50} , la semi-vida 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 que han de considerarse es conocida para los expertos en la técnica.

Las cantidades administradas también dependen de las vías de administración y del grado de biodisponibilidad oral. Por ejemplo, para compuestos con una biodisponibilidad oral baja, tendrán que administrarse dosis relativamente más altas.

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

Cada unidad de dosificación para administración oral contiene adecuadamente de 0,01 a 500 mg/kg y preferiblemente de 0,1 a 50 mg/kg, de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculada como base libre. La dosificación diaria para las vías parenteral, nasal, inhalatoria oral, transmucosal o transdérmica contiene adecuadamente de 0,01 mg a 100 mg/kg, de un compuesto de Fórmula (I). Una formulación tópica contiene adecuadamente 0,01 a 5,0% de un compuesto de Fórmula (I). El ingrediente activo puede administrarse, por ejemplo, 1 a 6 veces al día, preferiblemente una vez, lo suficiente para que exhiba la actividad deseada, como es fácilmente evidente para el experto en la técnica.

Como se utiliza aquí, "tratamiento" de una enfermedad incluye, pero sin limitarse a ello, la prevención, el retraso y la profilaxis de la enfermedad. Como se usa aquí, "enfermedades" tratables usando los presentes compuestos incluyen, pero sin limitarse a ellas, leucemias, cánceres de tumores sólidos, metástasis, cánceres de partes blandas, cáncer cerebral, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, cáncer de riñón, cáncer de la cabeza y cáncer del cuello, enfermedades proliferativas inflamatorias crónicas tales como soriasis y artritis reumatoide; enfermedades cardiovasculares proliferativas tal como restenosis; trastornos oculares proliferativos tal como retinopatía diabética; y enfermedades hiperproliferativas benignas tales como hemangiomas.

La composición de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son activas cuando se administran por vía oral, se pueden formular como jarabes, comprimidos, cápsulas y pastillas. Una formulación de jarabe consistirá generalmente en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un aroma o agente colorante. Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede utilizar cualquier vehículo farmacéutico empleado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, terra alba, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación rutinaria, por ejemplo usando los vehículos mencionados anteriormente en una corteza de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de corteza de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico utilizado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una corteza de cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión de un compuesto o sal en un vehículo acuoso o no acuoso estéril 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 forma de una solución, suspensión o emulsión que puede administrarse como un polvo seco o en forma de un aerosol utilizando un propelente convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

Una formulación típica de supositorios comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable que es activo cuando se administra de este modo, con un agente ligante 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.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo una crema, pomada, loción o pasta, o están en forma de un emplaste, parche o membrana medicado.

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

No cabe esperar efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la presente invención se administran de acuerdo con la presente invención.

La actividad biológica de los compuestos de Fórmula (I) se demuestra por los siguientes ensayos:

Ensayos in vitro

Se pueden identificar los compuestos capaces de inhibir la myt1 cinasa, con ensayos in vitro y ensayos celulares como se describe más abajo. Las variaciones de estos ensayos serían obvias para los expertos en la técnica.

Expresión de GST-Myt1

Se construyó un constructo de expresión de GST-Myt1 que tiene el gen glutathiona-S-transferasa fusionado al término amino de Myt1 cinasa vía un enlazante que contiene un sitio de ruptura de trombina. Este clon se truncó en el aminoácido 362 de Myt1, justo antes del dominio transmembránico. Este constructo se clonó en el vector de expresión de Baculovirus, pFASTBAC, y éste se usó para obtener la fuente de suministro vírico para la infección subsiguiente. Se infectaron células de *Spodoptera frugiperda* (Sf21) con el virus que expresa la GST-Myt1; las células se hicieron crecer durante 3 días, luego se recogieron y se congelaron.

Purificación de GST-Myt1

La proteína GST-Myt1 se purificó como sigue: se volvió a suspender en hielo un pelete de células Sf21 que expresan GST-Myt1 en 10 ml de tampón lítico (Tris-Cl 50 mM, pH 7,5, NaCl 250 mM, ditiotretitol (DTT) 1 mM, cóctel de 0,1%NP-40,5% (v/v) de inhibidor de proteasa, ortovanadato sódico 1 mM); las células se rompieron por ultrasonidos y se centrifugaron a 100.000xg durante 30 min. El sobrenadante se añadió a 5 ml (volumen empaquetado) de Glutathiona Sepharose 4B, se equilibró en tampón de lavado (Tris-Cl 20 mM, pH 7,0, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, cóctel de inhibidor de proteasa 0,5% (v/v), ortovanadato sódico 1 mM). La mezcla se sacudió durante 30 min. La resina con el GST-Myt1 unido se hiló a 500xg durante 5 min, y se lavó con 14 ml de tampón de lavado. Las perlas se hilaron como anteriormente, y se resuspendieron en otros 14 ml de tampón de lavado. La suspensión se transfirió a una columna y se dejó que se empaquetara; entonces se dejó pasar tampón de lavado por gravedad. La GST-Myt1 se eluyó de la columna con 10 ml de glutathiona 10 mM en

Tris-Cl 50 mM, pH 8,0, en fracciones de 500 μ l. Las concentraciones de la proteína se determinaron en las fracciones usando un equipo de ensayo de proteínas Bio-Rad según las instrucciones. Las fracciones que contienen la GST-Myt1 se agruparon y se 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, NaCl 100 mM, Brij-35 al 0,05%, glicerol al 10%, DTT 1 mM, cóctel inhibidor de proteasa 0,2% (v/v), ortovanadato sódico 1 mM). La proteína se separó en partes alícuotas, y se almacenó a -80°C.

Ensayos enzimáticos

10 Ensayo DELFIA de autofosforilación de GST-Myt1

Se llevaron a cabo inmunoensayos fluorescentes retrasados (DELFIA) en placas Maxisorp de NUNC de 96 pocillos, a 50 μ l/pocillo con 0,25 μ g de GST-Myt1, en tampón A (HEPES 50 mM, pH 7,4, Mn(OAc)₂ 2 mM, ATP 5 μ M, DTT 1 mM). Se iniciaron reacciones de autofosforilación por adición de GST-Myt1 en tampón, y se dejaron transcurrir a temperatura ambiente con agitación durante 20 min. Las reacciones se detuvieron con la adición de EDTA hasta una concentración final de 20 mM, y se dejó que la proteína se continuara uniendo a los pocillos durante 40 min adicionales. Los pocillos se lavaron tres veces con 300 μ l TBS/Tween (Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, Tween-20 0,2%). Después de lavar, las placas se bloquearon usando Superblock de Pierce en TBS a 100 μ l/pocillo. Ésta se decantó inmediatamente, y se repitió el bloqueo dos veces más. La placa se lavó entonces nuevamente con tres lavados de 300 μ l/pocillo de TBS-Tween. Entonces se añadieron a los pocillos 100 μ l de anticuerpo antifosfotirosina marcado con Eu diluido a 0,125 μ g/ml en TBS/Tween que contiene 0,15 mg/ml de BSA, y se dejó incubar durante 30 min con agitación a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron entonces tres veces con 300 μ l de TBS/Tween, se añadieron 200 μ l de disolución potenciadora por pocillo, y se incubaron con agitación durante 10 min. La placa se leyó entonces en el contador de placas 1420 VICTOR de Wallac, Inc. Se usaron condiciones idénticas para estudios del inhibidor, excepto que el ATP tiene 1 μ M y los inhibidores se añaden en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración final de 1%. Los intervalos de concentración típicos, en los que se espera que los compuestos de prueba inhiban la autofosforilación de myt1, son 0,001 a 10 μ M.

Estudios biológicos

Estudios del ciclo celular

Se llevaron a cabo estudios de fármacos considerando los efectos celulares en la estirpe celular adherente Hela S3. Las células se cultivaron en placas a una concentración suficientemente baja de forma que, 24 horas más tarde, tenían una confluencia de 10-20% (típicamente 2×10^5 células/15 cm³). Las células se sincronizaron entonces en fase S por un bloque de timidina repetido. Brevemente, las células se trataron con timidina 2 mM durante 18 horas, se liberaron durante 8 horas mediante 3 lavados, y entonces se trataron nuevamente con timidina. Después de la segunda liberación de la timidina, el 95% de las células estaban en la fase S. Entonces se devolvieron las células sincronizadas al medio completo que contiene un fármaco que daña el DNA, tal como topotecán 50 nM (una dosis que se ha encontrado es suficiente para interrumpir las células en la fase G2 sin producir apoptosis) solo y en combinación con compuestos de análisis durante 18 horas. Entonces se llevaron a cabo citométricamente perfiles de ciclo celular usando un procedimiento para tinción de núcleos con yoduro de propidio (Vindelov y col., Cytometry Vol. 3, N° 5, 983, 323-327). Se espera que los inhibidores de Myt1 inviertan la interrupción de G2 causada por el agente que daña el DNA. Los intervalos típicos de concentración para tal actividad serían 0,001 a 10 μ M.

Estudios de proliferación/apoptosis

Se llevaron a cabo estudios de proliferación en una variedad de estirpes celulares adherentes y no adherentes, incluyendo Hela S3, HT29 y Jurkat. El ensayo de proliferación utilizó un cambio colorimétrico que resulta de la reducción del reactivo de tetrazolio XTT en un producto de formazano por células metabólicamente activas (Scudiero y col. Cancer Research, 48, 1981, 4827-4933). Las células se sembraron en 100 μ l en placas de 96 pocillos hasta una confluencia de aproximadamente 10% (la concentración celular varió con las estirpes celulares), y se hicieron crecer durante 24 horas. Entonces se añadieron los compuestos con o sin suficiente medio que contiene vehículo para aumentar las células hasta un volumen final de 200 μ l que contiene reactivos químicos en DMSO al 0,2%. Las células recibieron múltiples concentraciones de fármacos antiproliferativos que dañan el DNA, tal como topotecán, compuestos de análisis, y tratamiento de combinación a 37°C CO₂ al 5%. 72 horas más tarde, se añadieron 50 μ l de una mezcla de XTT/metosulfato de fenazina a cada pocillo, y las células se dejaron incubar durante 90 min. Se leyó la placa a 450 nm, y se compararon los efectos antiproliferativos con relación a las células tratadas con vehículo. Se espera que los inhibidores de myt1 inhiban la proliferación de tales estirpes celulares cancerí-

genas y/o aumenten la citotoxicidad de fármacos quimioterapéuticos que dañan el DNA. Los intervalos típicos de concentración para tal actividad serían 0,001 a 10 μ M. También se podrían usar con los compuestos de análisis otros ensayos para determinar la proliferación celular o citotoxicidad, y estos ensayos son conocidos por los expertos en la técnica.

La presente invención incluye pero no se limita a los ejemplos más abajo.

Sección experimental

Química. General. Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron a 300 MHz utilizando un espectrómetro Bruker ARM 300. CDCl_3 es deuterocloroformo, DMSO- d_6 es hexadeuterodimetilsulfóxido, y CD_3OD es tetradeuterometanol. Los desplazamientos químicos se dan a conocer en partes por millón campo bajo de la referencia interna tetrametilsilano. Las abreviaturas para los datos de NMR son los siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, app = aparente, br = ancho. J indica la constante de acoplamiento en NMR medida en Hertzios. Los espectros de (IR) onda infrarroja continua se registraron en un espectrómetro de infrarrojos Perkin-Elmer 683, los espectros infrarrojos de transformada de Fourier (FTIR) se registraron en un espectrómetro de infrarrojos Nicolet Impact 400 D. Los espectros de IR y FTIR se registraron en modo de transmisión, y la posición de las bandas se dan en número de ondas inversas (cm^{-1}). Los espectros de masas se toman en instrumentos VG 70 FE, PE Syx API III, o bien VG ZAB HF, usando técnicas de bombardeo con átomos rápidos (FAB) o de ionización por electropulverización (ES). Los análisis elementales se obtuvieron utilizando un analizador elemental Perkin-Elmer 240C. Los puntos de fusión se tomaron en un aparato de medición de puntos de fusión Thomas-Hoover y están sin corregir. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius.

Para la cromatografía en capa fina se utilizaron placas de capa fina Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254. Tanto la cromatografía instantánea como la cromatografía por gravedad se llevaron a cabo sobre gel de sílice Kieselgel 60 (malla 230-400) de E. Merck. La HPLC analítica y preparativa se llevó a cabo en un cromatógrafo Rainin o Beckman. ODS se refiere a un soporte cromatográfico de gel de sílice modificado por octadecilsililo. 5 μ Apex-ODS indica un soporte cromatográfico de gel de sílice modificado con octadecilsililo que tiene un tamaño nominal de partícula de 5 μ , hecho por Jones Chromatography, Littleton, Colorado. YMC ODS-AQ® es un soporte cromatográfico ODS y es una marca registrada de YMC Co. Ltd., Kyoto, Japón.

PRP-1® es un soporte cromatográfico polimérico (de estireno-divinilbenceno), y es una marca registrada de Hamilton Co., Reno, Nevada. Celite® es un agente auxiliar de filtración compuesto por sílice de diatomeas lavada con ácido, y es un marca registrada de Manville Corp., Denver, Colorado.

- 5 Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, se han sintetizado los siguientes compuestos:

Ejemplo 1

Preparación de 3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona

- 10 a) **Éster etílico del ácido 3-[(1-1H-indol-2-yl-metanol)-amino].propiónico:** Se disolvió ácido indol-2-carboxílico (4 g, 25 mmoles), etil-β-alanina (50 mmoles) y reactivo BOP en 150 ml de acetonitrilo. Entonces se añadió trietilamina dando una disolución transparente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El producto precipitó como un sólido blanco; entonces se filtró dando 3,5 g del
- 15 producto deseado. ¹NMR (DMSO-d₆): δ 8,56 (1H, t, J=5,6Hz), 7,60 (1H, d, J=8Hz), 7,42 (1H, d, J=8Hz), 7,17 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,00 (1H, m), 4,08 (2H, q), 3,5 (2H, q), 2,5 (2H, q), 1,17 (3H, t, J=7,1Hz)
- b) **Trifluoroacetato de 3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona:** Se disolvió el éster etílico obtenido en el experimento 1 (a) en 5 ml de MeSO₃H, y se puso
- 20 a reflujo durante 15 h, se enfrió hasta RT (temperatura ambiente), entonces se vertió en agua con hielo, se neutralizó hasta pH = 7 usando NaHCO₃ sat. seguido de extracción con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente dando un sólido amarillo como producto bruto; el producto bruto se sometió a cromatografía de columna (20:80 = EtOAc:hexano) dando 300 mg de sólido blanco como el pro-
- 25 ducto final. ¹NMR (DMSO-d₆): δ 8,77 (1H, t, J=5Hz), 8,30 (1H, d, J=8Hz), 7,53 (1H, d, J=8Hz), 7,33 (1H, t, J=7Hz), 7,25 (1H, t, J=7Hz), 3,46 (2H, dd, J=5,2Hz, 10,5Hz), 2,83 (2H, d, J=5,2Hz, 10,5Hz).
- M+1(C₁₂H₁₀N₂O₂): 215,1

Ejemplo 2

- 30 **7-bromo-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona:** Este compuesto se preparó usando el mismo protocolo para preparar el ejemplo 1. ¹NMR (DMSO-d₆): 8,83 (1H, t, J=4,5Hz), 8,44 (1H, s), 7,48 (2H, m), 3,43 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz), 2,80 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz). (M+1) (C₁₂H₈BrN₂O₂): 294.

Ejemplo 3

9-Amino-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona: Este compuesto se preparó usando el mismo protocolo para preparar el compuesto del ejemplo 1. ¹NMR (DMSO-d₆): 8,75 (1H, t, J=4,5Hz), 7,59 (1H, d, J=8,0Hz), 6,99 (1H, t, J=7,8Hz), 6,55 (1H, d, J=7,4Hz), 3,43 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz), 2,80 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz). (M+1) (C₁₂H₁₁N₃O₂): 230.

Ejemplo 4

7-Metoxi-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona: Este compuesto se preparó usando el mismo protocolo para preparar el compuesto del ejemplo 1. ¹NMR (DMSO-d₆): 8,71 (1H, t, J=4,5Hz), 7,78 (1H, d, J=2,5Hz), 7,42 (1H, d, J=8,9Hz), 6,97 (1H, dd, J=2,6, 8,9Hz), 3,79 (3H, s), 3,43 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz), 2,80 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz). (M+1) (C₁₃H₉N₃O₃): 245.

Ejemplo 5

7-Fluoro-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona: Este compuesto se preparó usando el mismo protocolo para preparar el ejemplo 1. ¹NMR (DMSO-d₆): δ 8,80 (1H, t, J=4,5Hz), 7,95 (1H, d, J=9,5Hz), 7,54 (1H, dd, J=4,7, 8,9Hz), 7,20 (1H, dd, J=6,7, 9,1 Hz), 3,45 (2H, m), 2,84 (2H, m). (M+1) (C₁₂H₈FN₃O₂): 233.

Ejemplo 6

5-(Piridin-2-il-hidrazono)-3,4,5,10-tetrahidro-2H-azepino[3,4-b]indol-1-ona: Se disolvió 3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona (100 mg, 0,47 mmoles) y 2-hidrazinpiridina (61 mg, 0,56 mmoles) en 10 ml de EtOH, seguido de adición de una cantidad catalítica de ácido acético glacial; después de poner a reflujo durante 3 h, precipitó un sólido amarillo pálido; se filtró y se lavó con un poco de EtOH dando 100 mg de producto. ¹NMR (DMSO-d₆): δ 9,57 (1H, s), 8,44 (1H, d, J=8Hz), 8,37 (1H, t, J=5,4Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,0Hz, 4,8Hz), 7,73 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,27 (1H, m), 6,80 (1H, m), 3,38 (2H, m), 3,00 (2H, m). M+1 (C₁₇H₁₅N₅O): 306.

Ejemplo 7

(1-Oxo-1,3,4,10-tetrahidro-2H-azepino[3,4-b]indol-5-iliden)-hidrazina del ácido 2-aminobenzolco: Este compuesto se preparó usando el mismo protocolo para preparar el ejemplo 6. ¹NMR (DMSO-d₆): 8,77 (1H, t, J=4,5Hz), 8,30 (1H, d, J=8,1Hz), 7,53 (1H, d, J=8,20), 7,47 (1H, d, J=6,7Hz), 7,32 (1H, m), 7,25 (2H, m), 6,78 (1H, t, J=7,4Hz), 6,58 (1H, t, J=7,1Hz), 3,48 (2H, dd, H=5,3, 10Hz), 2,51 (2H, dd, J=5,3, 10Hz). (M+1) (C₁₆H₁₇N₅O₂): 348.

Ejemplo 8

5-(Piridin-4-il-hidrazono)-3,4,5,10-tetrahidro-2H-azepino[3,4-b]indol-1-ona: Este compuesto se preparó usando el mismo protocolo para preparar el ejemplo 6. ¹NMR (DMSO-d₆): δ 8,52 (1H, t, J=5,4Hz), 8,46 (1H, d, J=8Hz), 8,35 (1H, d, 8Hz), 8,34 (1H, d, J=8Hz), 7,54 (1H, d, J=8Hz), 7,53 (1H, d, J=8Hz), 7,33 (2H, m), 7,25 (1H, m), 3,45 (2H, m), 3,10 (2H, m). M+1 (C₁₇H₁₃N₃O): 306

Ejemplo 9

Semicarbazona de 3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona: El procedimiento es análogo a la preparación del ejemplo número 6, pero usando semicarbazida en vez de la hidracina para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo cristalino. ¹NMR (DMSO-d₆): δ 9,23 (1H, s), 8,36 (1H, t, J=5,32), 8,18 (1H, d, J=8,10Hz), 7,45 (1H, d, J=8,20Hz), 7,28 (1H, m), 7,16 (1H, m), 6,3 (2H, br), 3,33 (2H, m), 2,86 (3H, m). M+1 (C₁₃H₁₃N₃O₂): 272

Ejemplo 10

5-(Fenilsulfonilhidrazono)-3,4,5,10-tetrahidro-2H-azepino[3,4-b]indol-1-ona: Este compuesto se preparó usando el mismo protocolo para preparar el ejemplo 6. ¹NMR (DMSO-d₆): δ 10,5 (1H, s), 8,41 (1H, t, J=4,5Hz), 7,92 (3H, m), 7,61 (3H, m), 7,39 (1H, d, J=8Hz), 7,29 (1H, t, J=4,5Hz), 7,20 (1H, t, J=4,5Hz), 3,50 (2H, m), 2,9 (2H, m). (M+1) (C₁₈H₁₆N₄O₃S): 369.

Ejemplo 11

Tiosemicarbazona de 3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona: Este compuesto se preparó usando el mismo protocolo para preparar el ejemplo 6. ¹NMR (DMSO-d₆): 10,5 (1H, s), 8,42 (1H, t, J=4,5Hz), 8,34 (1H, bs), 8,20 (1H, bs), 7,39 (1H, d, J=8Hz), 7,29 (2H, m), 7,13 (1H, t, J=4,5Hz), 3,56 (2H, m), 3,05 (2H, m). (M+1) (C₁₃H₁₃N₃O₃S): 288.

Ejemplo 12

7-Cloro-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona: Este compuesto se preparó usando el mismo protocolo para preparar el ejemplo 1. ¹NMR (DMSO-d₆): 8,83 (1H, t, J=4,5Hz), 8,28 (1H, d, J=2,1Hz), 7,54 (1H, d, J=8,7Hz), 7,36 (1H, dd, J=2,6, 8,7Hz) 3,46 (2H, dd, J=5,3, 10Hz), 2,84 (2H, dd, J=5,3, 10Hz). (M+1) (C₁₂H₉ClN₂O₂): 249.

Ejemplo 13

3,4-Dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona-5-oxima: Este compuesto se preparó usando el mismo protocolo para preparar el ejemplo 6. La mezcla de isomería E/Z de oxima: isómeros: relación 56:44. (M+1) (C₁₂H₁₁N₃O₂): 230.

5

Ejemplo 14

7-Metil-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona: Este compuesto se preparó usando el mismo protocolo para preparar el ejemplo 1. ¹NMR (DMSO-d₆): 8,73 (1H, t, J=4,5Hz), 8,11 (1H, s), 7,41 (1H, d, J=8,2Hz), 7,15 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,40 (2H, dd, J=5,3, 10Hz), 2,84 (2H, dd, J=5,3, 10Hz), 2,41 (3H, s). (M+1) (C₁₃H₁₂N₂O₂): 229.

10

Procedimiento general para los ejemplos 15-23

Se añadió 7-bromo-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona (117 mg, 0,4 mmoles) a una disolución de N-metilpirrolidinona (8 ml, purgada con nitrógeno). Se hizo burbujear monóxido de carbono a través de la disolución mientras se añadía DIEA (230 µl, 1,3 mmoles), agua (20 µl, 1,0 mmol), amina (1,0 mmol) y trans-clorobis (trifenilfosfina)paladio(II) (80 mg, 0,08 mmoles) en ese orden. Se hizo burbujear monóxido de carbono a través durante 30 min. antes de sellar herméticamente con tabiques. Se perforó cada tabique inmerso en la disolución con una aguja conectada a un balón lleno de monóxido de carbono. Las disoluciones se agitaron con un bloque de reactivos (reactiblock) Pierce, y se calentó a 90°C durante 18 h. Entonces cada reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC Gilson (YMC CombiPrep ODS-A, 50 x 20 mm I.D., S-5 µm, 120A, 30 ml/min, 5 a 80% acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%).

20

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, se sintetizaron los siguientes compuestos:

25

Ejemplo 16

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol-7-carboxílico: MH⁺349,2 (83 mg, 45%)

Ejemplo 17

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(semicarbazono)-1-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-azepino[3,4-b]indol-7-carboxílico MH⁺349,2 (28 mg, 15%)

30

Ejemplo 18

(2-Piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol-7-carboxílico MH⁺363,2 (136 mg, 71%)

Ejemplo 19

(Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol-7-carboxílico MH⁺354,2 (12 mg, 8%)

Ejemplo 20

5 **(2-Piridin-3-il-etil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol-7-carboxílico** MH⁺363,2 (114 mg, 60%)

Ejemplo 21

(2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-azepino[3,4-b]indol-7-carboxílico MH⁺355,2 (97 mg, 52%)

10

Ejemplo 22

[2-(4-Amino-fenil)-etil]-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-azepino[3,4-b]indol-7-carboxílico MH⁺377,2 (62 mg, 32%)

Ejemplo 23

Dihidrocloruro de [2-(piridin-2-ilamino)-etil]-amida del ácido 1,5-dioxo-

15 **1,2,3,4,5,10-hexahidro-azepino[3,4-b]indol-7-carboxílico** MH⁺ 378,2 (55 mg, 22%)

Ejemplo 24

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(semicarbazono)-1-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol-7-carboxílico. Se puso a reflujo la (piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-b]indol-7-carboxílico (45 mg, 0,1 mmoles) y semicarbazida HCl (11 mg, 0,1 mmoles) en 5 ml de EtOH y 2 gotas de HOAC 3h. Se concentró a vacío, y se purificó como anteriormente en el procedimiento general. MH⁺ 406,2 (25 mg, 62%)

20

Ejemplo 25**Procedimiento general para los ejemplos 25-29**

25 **Preparación de 7-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona**: Se disolvió una mezcla de SB-576461 (100 mg, 0,34 mmoles), ácido bórico (67 mg, 0,37 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,015) en tolueno:EtOH (8 ml:2 ml), seguido de adición de disolución de carbonato de sodio (2M, 1,36 mmoles). Después de calentar durante 12 h, se eliminó el disolvente y se disolvió en DMSO. La purificación por HPLC Gilson (YMC CombiPrep ODS-A, 50 x 20 mm I.D., S-5 um, 120A, 30 ml/min, 5 a 80% acetonitrilo/agua, TFA al 0,1%) dio 15 mg de producto puro (rendimiento del 15%). ¹NMR (DMSO-d₆): 8,83 (1H, t, J=4,5Hz), 8,33 (1H, s), 7,30-7,74 (5H, m), 3,43 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz), 2,80 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz). (M+1) (C₁₂H₁₂C₁₂N₂O₂): 360.

30

Ejemplo 26

7-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona. Siguiendo el procedimiento de preparación del ejemplo 25 se obtuvieron 10 mg de producto (rendimiento 10%); ¹NMR (DMSO-d₆): 8,87 (1H, t, J=4,5Hz), 8,79 (3H, m), 8,06 (1H, m), 7,60 (2H, m), 3,43 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz), 2,80 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz). (M+1) (C₁₈H₁₃N₃O₂): 292.

Ejemplo 27

7-Tiofen-2-il-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona. Siguiendo el procedimiento de preparación del ejemplo 25 se obtuvieron 10 mg de producto (rendimiento 10%); ¹NMR (DMSO-d₆): 8,79 (1H, t, J=4,5Hz), 8,56 (1H, s), 7,15-7,70 (5H, m), 3,43 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz), 2,80 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz). (M+1) (C₁₈H₁₂N₂O₂S): 297.

Ejemplo 28

7-Tiofen-3-il-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona. Siguiendo el procedimiento de preparación del ejemplo 25 se obtuvieron 10 mg de producto (rendimiento 10%); ¹NMR (DMSO-d₆): 8,77 (1H, t, J=4,5Hz), 8,55 (1H, s), 7,47-7,70 (5H, m), 3,43 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz), 2,80 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz). (M+1) (C₁₈H₁₂N₂O₂S): 297.

Ejemplo 29

7-Furan-3-il-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona. Siguiendo el procedimiento de preparación del ejemplo 25 se obtuvieron 10 mg de producto (rendimiento 10%); ¹NMR (DMSO-d₆): 8,77 (1H, t, J=4,5Hz), 8,45 (1H, s), 7,51-8,14 (4H, m), 6,90 (1H, s), 3,43 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz), 2,80 (2H, dd, J=5,3, 10,0Hz). (M+1) (C₁₈H₁₂N₂O₃): 281.

Las formulaciones para uso farmacéutico que incorporan los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas formas y con numerosos excipientes. Más abajo se dan ejemplos de tales formulaciones:

Ejemplo 30**Formulación Inhalante:**

Se suministra mediante aerosol un compuesto de fórmula (I) (1 mg a 100 mg) a partir de un inhalador de dosis medida para administrar la cantidad deseada de fármaco por uso.

23

Ejemplo 31

Formulación en comprimidos:

Comprimidos/Ingredientes		Por comprimido
1.	Ingrediente activo	40 mg
5	(Comp. de Fórm. (I))	
2.	Almidón de maíz	20 mg
3.	Ácido algínico	20 mg
4.	Alginato sódico	20 mg
5.	Estearato de Mg	1,3 mg
10		

Procedimiento para la formulación en comprimidos:

Se amasan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 en un mezclador/amasador adecuado. Se añade suficiente agua en porciones para amasar con mezcla cuidadosa después de cada adición hasta que la masa es de una consistencia que permita su conversión en gránulos húmedos. La masa húmeda se convierte en gránulos haciéndola pasar a través de un granulador oscilante que usa un tamiz de malla No. 8 (2,38 mm). Los gránulos húmedos se secan entonces en un horno a 60°C hasta sequedad. Los gránulos secos se lubrican con el ingrediente No. 5, y los gránulos lubricados se comprimen en una prensa de hacer comprimidos adecuada.

Ejemplo 32

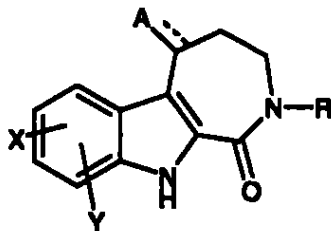
Formulación parenteral

Se prepara una composición farmacéutica para administración parenteral disolviendo una cantidad apropiada de un compuesto de Fórmula I en polietilenglicol con calentamiento. Esta disolución se diluye luego con agua para inyección (hasta 100 ml). Luego la disolución se esteriliza por filtración a través de un filtro de membrana de 0,22 micras y se encierra herméticamente en envases estériles.

Todas las publicaciones incluyendo, pero sin limitarse a ellas, las patentes y solicitudes de patente citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan aquí como referencia, como si se indicara de modo específico individual que cada publicación individual se incorpora a título de referencia igual que si se hubiera descrito íntegramente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), más abajo:



5

en la que X e Y se seleccionan, independientemente, del grupo que consta de H, Br, Cl, CH₃, NO₂, CN, NR₁R₂, C=ONR₁R₂MeO, HO, Me, OR; y un anillo arílico o heteroarílico sustituido independientemente con X e Y;

R representa H o alquilo inferior;

- 10 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consta de H, alquilo inferior, sustituido o no sustituido con X, y un anillo aromático o heterocíclico, sustituido o no sustituido con Y y X;

A se selecciona del grupo que consta de O, =O, =NR, =N-NHR₃, =NH-NH-CS-NH₂, y =NH-NH-CO-NH₂; o A es alquilo inferior, sustituido o no sustituido con X, anillo arílico

- 15 o heteroarílico;

o A es un anillo heterocíclico; y

R₃ se selecciona del grupo que consta de R₁, arilo, heteroarilo, C=OR₁, C=O-arilo y C=O-heteroarilo, sustituido o no sustituido con X e Y.

- 20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consta de:

3,4-Dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;

7-Cloro-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;

7-Metil-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;

- 25 7-Fluoro-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;

7-Metoxi-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;

9-Amino-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;

7-Nitro-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;

7-Amino-3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;

- 30 3,4-Dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona-5-dioxima;

Tiosemicarbazona de 3,4-dihidro-2H,10H-azepino[3,4-b]indol-1,5-diona;

- 5-(Fenilsulfonilhidrazono)-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1-ona;
 5-(Piridin-4-il-hidrazono)-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1-ona;
 (1-Oxo-1,3,4,10-tetrahidro-2*H*-azepino[3,4-*b*]indol-5-iliden)-hidrazina del ácido 2-aminobenzoico;
- 5 5-(Piridin-2-il-hidrazono)-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1-ona;
 Semicarbazona de 3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 7-Furan-3-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 7-Tiofen-3-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 7-Tiofen-2-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
- 10 7-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 7-(2,4-Diclorofenil)-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(semicarbazono)-1-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-azepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
 [2-(Piridin-2-ilamino)-etil]-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
- 15 [2-(4-Aminofenil)etil]-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
 (2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
- 20 (2-Piridin-3-il-etil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
 (Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
 (2-Piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-
- 25 7-carboxílico;
 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
 (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico

30

3. Un compuesto según la reivindicación 2, seleccionado del grupo que consta de:

- 3,4-Dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 7-Cloro-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;

- 7-Fluoro-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 7-Metoxi-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 Tiosemicarbazona de 3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 5-(Piridin-2-il-hidrazono)-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1-ona;
 5 Semicarbazona de 3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 7-Furan-3-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 7-Tiofen-3-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 7-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(semicarbazono)-1-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-
 10 azepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
 [2-(Piridin-2-ilamino)-etil]-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
 (2-Piridin-3-il-etil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
 15 (Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico; y
 (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-
 20 7-carboxílico.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, seleccionado del grupo que consta de:

- 3,4-Dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 25 7-Cloro-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 5-(Piridin-2-il-hidrazono)-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1-ona;
 Semicarbazona de 3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 7-Furan-3-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 7-Piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*,10*H*-azepino[3,4-*b*]indol-1,5-diona;
 30 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(semicarbazono)-1-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-azepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;
 (Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico;

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico; y

(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,10-hexahidroazepino[3,4-*b*]indol-7-carboxílico.

5

5. Un método para antagonizar un receptor de myt1 cinasa que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

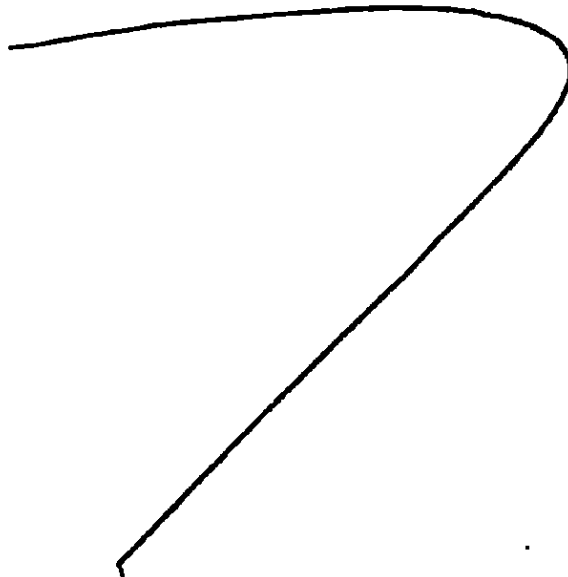
10

6. Un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consta de leucemias, cánceres de tumores sólidos y metástasis, cánceres de partes blandas, cáncer cerebral, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, cáncer de riñón, cáncer de la cabeza y cáncer del cuello, enfermedades proliferativas inflamatorias crónicas, enfermedades cardiovasculares proliferativas, trastornos oculares proliferativos, y enfermedades hiperproliferativas benignas, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

15

20

7. Un método según la reivindicación 4, en el que la enfermedad o trastorno tratado se selecciona del grupo que consta de soriasis, artritis reumatoide, retinopatía diabética y hemangioma.



RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se proporcionan nuevos antagonistas del receptor de myt1 cinasa y métodos para usarlos.

Folios 31 y 32
- forgetes
Q

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

INFORME DE PROTOCOLO **Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

Expediente 01-15772.

Fecha: 19 de abril del 2001.

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° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

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

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSONE y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSONE.

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

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

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: Info@sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-15772
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1258
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) 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 artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 ABR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia