



Diana Narvaez
Di
Nov
26



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

07-139153

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "DERIVADOS DE OXADIAXOL Y SU USO COMO
POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS
DE GLUTAMATO -342"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 413/14

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO: SÖDERTÄLJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 04 DIC 2009

(FORMA P 10)

Com. No pago Excl. de
trv 07-01-2010

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139153- -00000-0000

Fecha: 2009-12-04 16:26:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-15185 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: CLAYTON, Joshua; EGLE, Ian; EMPFIELD, James; FOLMER, James; ISAAC, Methvin; MA, Fupeng y SLASSI, Abdelmalik.

Dirección: 1156 Pilgrims Way Oakville, Ontario L6M 1H1; 36 Webster Way Georgetown, ON L7G 5J7; Astrazeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437; 17 Reynolds Ave, Brampton, Ontario L6P 2C1; Unit 315-1 Oak Grove Ave., Melrose, Massachusetts 02176 y 4780 Fulwell Road, Mississauga, Ontario L5M 7J7.

Nacionalidad o Domicilio: Canadá y Estados Unidos de América.

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2008/050666

Fecha: 05-06-08

Publicación Internacional No. WO 2008/150233 A1

Fecha: 11-12-08

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO - 842"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 413/14 A61 P 25/00 A61K 31/496

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

07-06-07

60/942,553

⑨

Comprobante de Pago No. 09-82.228

Fecha: 03-11-09

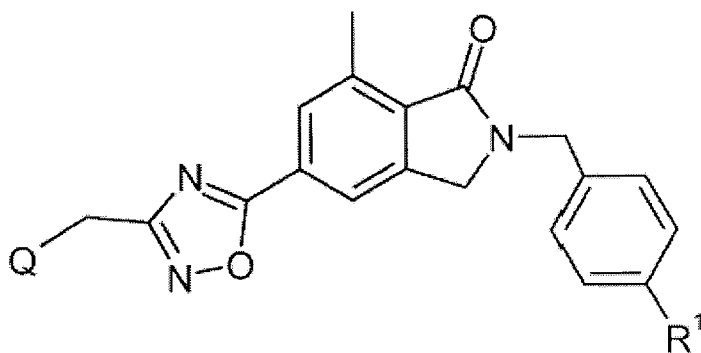
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones,)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional y Publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 82,228
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139153- -00000-0000

Fecha: 2009-12-04 16:26:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463705	03/11/2009	22,511,880.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

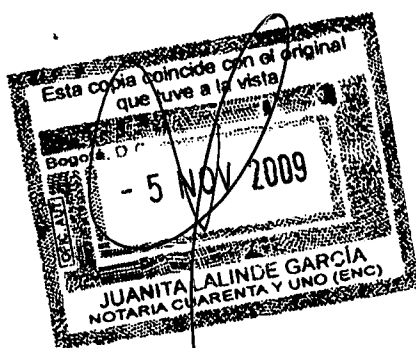
Certificación Notarial

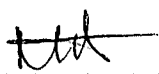
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra



The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

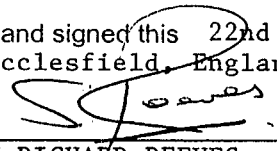
SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

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

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Solely Authorised Signatory

46716

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de , AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

duly authorised signatory of , AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden

legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.



J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp:
timbre:

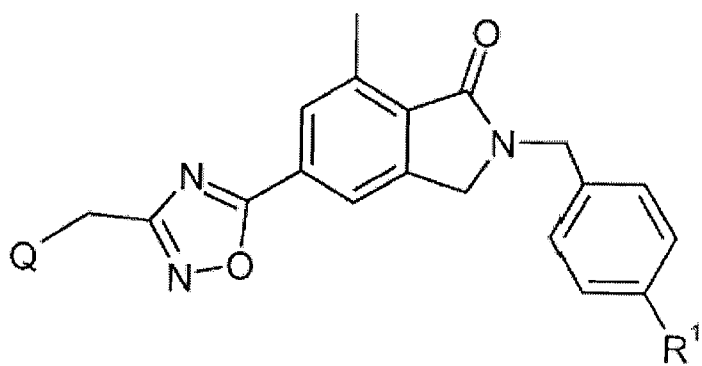
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



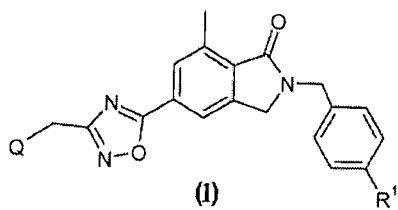
For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





(I)



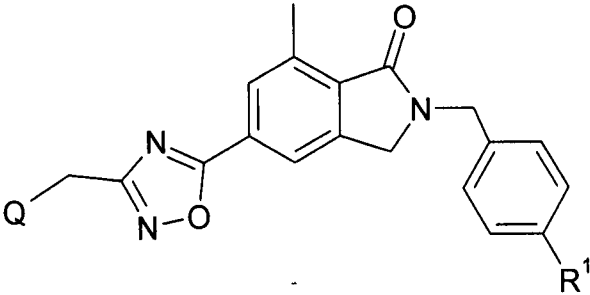
(I)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 413/14	
(22) Fecha de solicitud: 04-12-09		(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/942,553	(32) Fecha 07-06-07	(33) País US
		(72) Inventor(es) CLAYTON, Joshua; EGGLE, Ian; EMPFIELD, James; FOLMER, James; ISAAC, Methvin; MA, Fupeng y SLASSI, Abdelmalik.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07-01-2010		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 11-12-08	
Fecha de presentación de la solicitud: 05-06-08		N° publicación: WO 2008/150233 A1	
No. de solicitud PCT/SE2008/050666			
(54) Título: "DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO- 842"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.

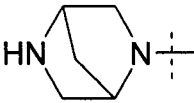
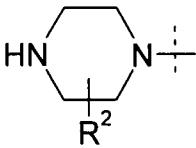
Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



Fórmula I

donde

R¹ es halo o C₁₋₃haloalcoxilo;



Q es

o

y

R² es hidrógeno o C₁₋₃alquilo, o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de este.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 04-12-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 413/14

(71) Solicitante(s) **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): CLAYTON, Joshua; EGGLE, Ian; EMPFIELD, James; FOLMER, James; ISAAC, Methvin; MA, Fupeng y SLASSI, Abdelmalik.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
60/942,553

(32) **Fecha**
07-06-07

(33) **País**
US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 01-07-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 05-06-08

No. de solicitud **PCT/SE2008/050666**

(87) Publicación internacional

Fecha: 11-12-08

No. publicación: **WO 2008/150233 A1**

(54) Título:

"DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO - 842"

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 04-12-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 413/14

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): CLAYTON, Joshua; EGGLE, Ian; EMPFIELD, James; FOLMER, James; ISAAC, Methvin; MA, Fupeng; SLASSI, Abdelmalik.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/942,553	07-06-07	US

(35) Fecha límite inicio fase nacional: 07-01-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la sol. PCT
 Fecha de presentación de la solicitud: 05-06-02
 No. de solicitud PCT/SE2008/050666

(87) Publicación internacional:

Fecha: 11-12-08

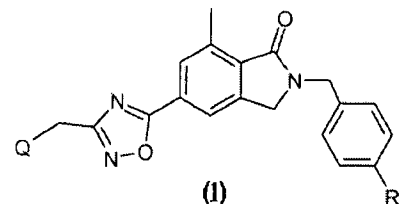
No. Publicación: **WO 2008/150233 A1**

(54) Título:

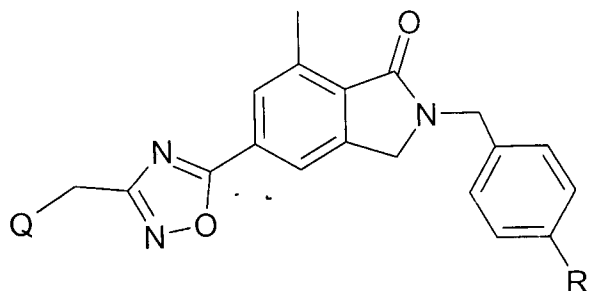
"DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO - 842"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:



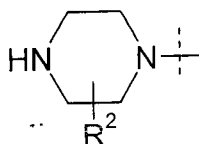
Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



Fórmula I

donde

R¹ es halo o C₁₋₃haloalcoxilo;



Q es

o

y

R² es hidrógeno o C₁₋₃alquilo, o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de estos.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 December 2008 (11.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/150233 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

Oak Grove Ave., Melrose, Massachusetts 02176 (US).
SLASSI, Abdelmalik [CA/CA]; 4780 Fulwell Road,
Mississauga, Ontario L5M 7J7 (CA).

(21) International Application Number:
PCT/SE2008/050666

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; AstraZeneca Intellectual
Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 5 June 2008 (05.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/942,553 7 June 2007 (07.06.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

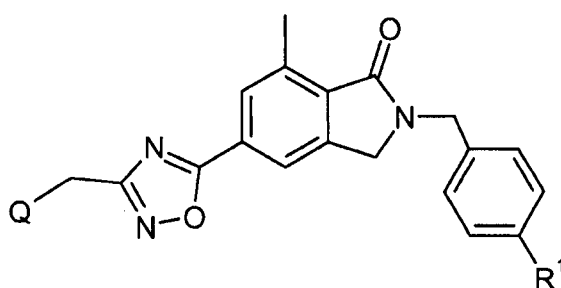
(75) Inventors/Applicants (for US only): CLAYTON, Joshua
[CA/CA]; 1321 Ashwood Terrace, Oakville, Ontario L6M
4A7 (CA). EGGLE, Ian [CA/CA]; 1700 Eglinton Ave.
E., Ste. 318, North York, Ontario M4A 2X4 (CA).
EMPFIELD, James [US/US]; AstraZeneca Wilming-
ton, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington,
Delaware 19850-5437 (US). FOLMER, James [US/US];
AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box
15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). ISAAC,
Methvin [CA/CA]; 17 Reynolds Ave, Brampton, On-
tario L6P 2C1 (CA). MA, Fupeng [CA/US]; Unit 315-1

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

(54) Title: OXADIAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR POTENTIALS - 842



(I)

(57) Abstract: Compounds of Formula (I) wherein R¹ and Q are as described in the specification, pharmaceutically-acceptable salts, methods of making, pharmaceutical compositions containing and methods for using the same.

WO 2008/150233 A1

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-11-26-625
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

AstraZeneca

WIPO – World Intellectual Property Organization
34, Chemin des Colombettes
CH-1211 GENEVE 20
Suiza

11 de noviembre de 2009

Nuestra Ref
102842-2 WO

POR FAX – ORIGINAL POR CORREO

Re: Cambio de dirección de los inventores Joshua CLAYTON e Ian EGLE
Solicitud Internacional PCT/SE2008/050666

Estimados Señores:

Favor cambiar la dirección de los inventores Joshua CLAYTON e Ian EGLE en la
Solicitud Internacional No. PCT/SE2008/050666 a:

Joshua CLAYTON (CA/CA)
1156 Pilgrims Way
Oakville, Ontario L6M 1H1
Canadá

Ian EGLE (CA/CA)
36 Webster Way
Georgetown, ON, L7G 5J7
Canadá

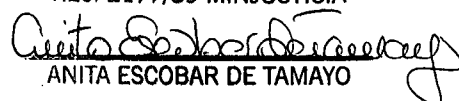
Esperamos recibir el Formato PCT/IB/306 tan pronto sea posible.

Cordialmente,
AstraZeneca AB
Propiedad Intelectual Global

(firma: ilegible)
Asa Wallin Idstam
Administrador Servicios PI, Formalidades

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 26 de noviembre de 2009, en la
ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de
1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



WIPO - World Intellectual Property Organization
34, Chemin des Colombettes
CH-1211 GENEVE 20
Switzerland

11 November 2009

Our Ref
102842-2 WO

BY FAX – ORIGINAL BY MAIL

**Re: Change of address of the inventors Joshua CLAYTON and Ian Egle
International Application PCT/SE2008/050666**

Dear Sirs,

Please change the address of the inventors Joshua CLAYTON and Ian EGLE in International application No. PCT/SE2008/050666 into:

Joshua CLAYTON (CA/CA)
1156 Pilgrims Way
Oakville, Ontario L6M 1H1
Canada

Ian EGLE (CA/CA)
36 Webster Way
Georgetown, ON, L7G 5J7
Canada

We look forward to receiving the Form PCT/IB/306 as soon as possible.

Yours faithfully,

AstraZeneca AB
Global Intellectual Property

Asa Wallin Idstam
IP Services Administrator, Formalities

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
SUPPLEMENTARY INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Rule 45bis)

Applicant's or agent's file reference 102842-1P WO	International application No. PCT/SE 2008/050666
International filing date (day/month/year) 05 June 2008 (05.06.2008)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07 June 2007 (07.06.2007)
Applicant ASTRAZENECA AB	

This supplementary international search report has been prepared by this Authority specified for supplementary search and it is transmitted to the applicant in accordance with Rule 45bis.8(a). A copy is being transmitted to the International Bureau.

☐ This report is a corrected version of a previously issued supplementary international search report

This supplementary international search report consists of a total of 2 sheets.

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

1. Basis of the report

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

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
☐ the international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
☐ the international publication (Rule 12.4)
☐ the supplementary international search (Rule 45bis.1(c)(i))

b. ☐ This supplementary international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** notified to this Authority under Rule 91 (Rules 43.6bis (a) and 45bis.7(c)).

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

d. This supplementary international search report has been established taking due account of the international search report, or the declaration under Article 17(2)(a) that no international search report will be established, and the written opinion established under Rule 43bis.1.

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

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

SUPPLEMENTARY INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2008/050666

A. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D 209/46, C07D 413/14, A61K 31/496, A61P 25/00

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

Electronic database consulted during the supplementary international search (name of database and, where practicable, search terms used) Esp@cenet, PCT Online, CA(Chem. Abstr.), RUPAT(OLD and NEW), RUABRU

B. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RU 2124511 C1 (FARMASYUTIKAL KO., LTD.) 10.01.1999	1-18
A	RU 2343145 C2 (MARUISI FARMASYUTIKAL KO., LTD.) 10.01.1999	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of second sheet B ☐ See Patent Family Annex.

☐ See Scope Annex for details of the scope of the supplementary international search.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the supplementary international search 07 August 2009 (07.08.2009)	Date of mailing of the supplementary international search report 24 September 2009 (24.09.2009)
Name and mailing address of the Authority/ Russia, 123995, Moscow, G-59, GSP-5, Berezhkovskaya nab., 30-1 Facsimile No. 243-3337	Authorized officer A. Gavrilova Telephone No. (499) 240-2591

Form PCT/SISA/501 (second sheet) (January 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JE2008/050666

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007021309 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 February 2007 (22.02.2007), see part. ex. 12.2 --	1-18
X	WO 2006020879 A1 (ASTRAZENECA AB), 23 February 2006 (23.02.2006), see part. ex. 178 --	1-18
A	WO 2007021308 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 February 2007 (22.02.2007) --	1-18
A	WO 2007039439 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 12 April 2007 (12.04.2007) --	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 2008

Date of mailing of the international search report

03-09-2008

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/Eö

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JE2008/050666

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005080397 A2 (ASTRAZENECA AB), 1 Sept 2005 (01.09.2005) --	1-18
A	WO 2006123255 A2 (ADDEX PHARMACEUTICALS SA), 23 November 2006 (23.11.2006) --	1-18
A	WO 2006123249 A2 (ADDEX PHARMACEUTICALS SA), 23 November 2006 (23.11.2006) -- -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2008/050666

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15-18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 15-18 relate to a method for treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2008/050666

Box II.1

methods, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims. The search has been directed to the technical content of the claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2008/050666

International patent classification (IPC)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **YVOQSPKKQB**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

28/06/2008

International application No.
PCT/JE2008/050666

WO	2007021309	A1	22/02/2007	AU	2005272738 A	23/02/2006
				BR	PI0514005 A	27/05/2008
				CA	2575853 A	23/02/2006
				EP	1778634 A	02/05/2007
				JP	2008509926 T	03/04/2008
				NO	20070583 A	08/03/2007
				WO	2007021308 A	22/02/2007

WO	2006020879	A1	23/02/2006	AR	050691 A	15/11/2006
				AU	2005272738 A	23/02/2006
				BR	PI0514005 A	27/05/2008
				CA	2575853 A	23/02/2006
				CN	101039907 A	19/09/2007
				EP	1778634 A	02/05/2007
				JP	2008509926 T	03/04/2008
				KR	20070097405 A	04/10/2007
				NO	20070583 A	08/03/2007
				UY	29058 A	24/02/2006

WO	2007021308	A1	22/02/2007	AU	2005272738 A	23/02/2006
				BR	PI0514005 A	27/05/2008
				CA	2575853 A	23/02/2006
				EP	1778634 A	02/05/2007
				JP	2008509926 T	03/04/2008
				NO	20070583 A	08/03/2007
				WO	2007021309 A	22/02/2007

WO	2007039439	A1	12/04/2007	US	20070072879 A	29/03/2007

WO	2005080397	A2	01/09/2005	BR	PI0507495 A	10/07/2007
				CA	2556320 A	01/09/2005
				CN	1934112 A	21/03/2007
				EP	1716152 A	02/11/2006
				JP	2007523183 T	16/08/2007
				KR	20070026380 A	08/03/2007
				AR	047813 A	22/02/2006
				AU	2005214380 A	01/09/2005
				NO	20063562 A	06/11/2006
				US	20060009443 A	12/01/2006

WO	2006123255	A2	23/11/2006	AU	2006248655 A	23/11/2006
				CA	2608014 A	23/11/2006
				GB	0510138 D	00/00/0000
				KR	20080027463 A	27/03/2008
				NO	20076478 A	28/01/2008
				GB	0601709 D	00/00/0000

WO	2006123249	A2	23/11/2006	AU	2006248649 A	23/11/2006
				CA	2608012 A	23/11/2006
				GB	0510142 D	00/00/0000
				NO	20076479 A	29/01/2008

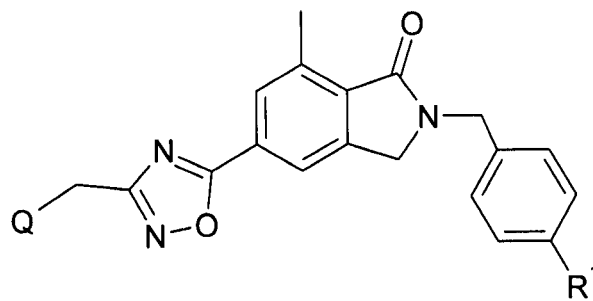
**DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE LOS
RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO - 842**

5

Resumen, Objeto y Finalidad de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R1 y Q son como se describen en la descripción, sales farmacéuticamente aceptables, métodos de fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos para usar los mismos.

10



(I)

DERIVADOS DE OXADIAZOL Y SU USO COMO POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO - 842

FUNDAMENTOS

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que funcionan como potenciadores de los receptores de glutamato, los métodos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) constituyen una familia de receptores acoplados a la proteína de unión a GTP (proteína G) que son activados por el
10 glutamato, y desarrollan funciones importantes en la actividad sináptica en el sistema nervioso central, incluidos la plasticidad neural, el desarrollo neural y la neurodegeneración.

La activación de los mGluR en neuronas de mamíferos intactas provoca una o más de las siguientes respuestas: activación de la fosfolipasa C; incrementos en la hidrólisis de fosfoinosítidos (PI); liberación del calcio intracelular; activación de la fosfolipasa D;
15 activación o inhibición de la adenil ciclasa; incrementos o descensos en la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC); activación de la guanilil ciclasa; incrementos en la formación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc); activación de la fosfolipasa A₂; incrementos en la liberación del ácido araquidónico; e incrementos o descensos en la actividad de los canales iónicos dependientes del voltaje y del ligando (Schoepp *et al.*, 1993,
20 Trends Pharmacol. Sci., 14:13 ; Schoepp, 1994, Neurochem. Int., 24:439; Pin *et al.*, 1995, Neuropharmacology 34:1; Bordi & Ugolini, 1999, Prog. Neurobiol. 59:55).

Se han identificado ocho subtipos de mGluR, los cuales se dividen en tres grupos en función de la similitud de la secuencia primaria, los ligamientos de la transducción de señales y su perfil farmacológico. El grupo-I incluye el mGluR1 y el mGluR5, que activan la
25 fosfolipasa C y la generación de una señal de calcio intracelular. Los mGluR del grupo-II (mGluR2 y mGluR3) y el grupo-III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) median una inhibición de la actividad de la adenilil ciclasa y los niveles de AMP cíclico. Como reseña, véase Pin *et al.*, 1999, Eur. J. Pharmacol., 375:277-294.

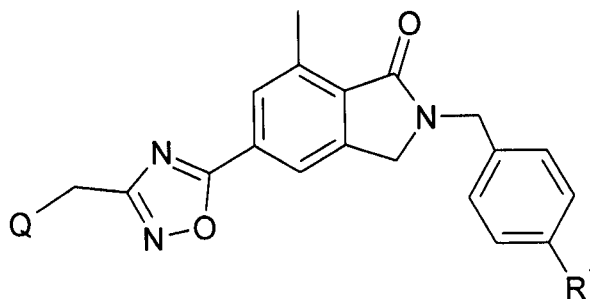
La actividad de los receptores de la familia mGluR está implicada en varios procesos
30 normales del SNC de los mamíferos y estos son blancos importantes de los compuestos para el tratamiento de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos. La activación de los mGluR es necesaria para la inducción de la potenciación del hipocampo a largo plazo y la depresión del cerebelo a largo plazo (Bashir *et al.*, 1993, Nature, 363:347 ; Bortolotto *et al.*, 1994, Nature, 368:740 ; Aiba *et al.*, 1994, Cell, 79:365 ; Aiba *et al.*, 1994, Cell, 79:377). Se ha
35 demostrado que la activación de mGluR también desempeña una función en la nocicepción y

la analgesia (Meller *et al.*, 1993, *Neuroreport*, 4: 879, Bordi y Ugolini, 1999, *Brain Res.*, 871:223). Además, se ha sugerido que la activación de mGluR desempeña una función moduladora en varios procesos normales diferentes incluidos la transmisión sináptica, el desarrollo neuronal, la muerte neuronal apoptótica, la plasticidad sináptica, el aprendizaje espacial, la memoria olfativa, el control central de la actividad cardíaca, el despertar, el control motor y control del reflejo vestibulo-ocular (Nakanishi, 1994, *Neuron* 13: 1031; Pin *et al.*, 1995, *Neuropharmacology*, *supra*; Knopfel *et al.*, 1995, *J. Med. Chem.*, 38:1417).

Los avances recientes en la elucidación de las funciones neurofisiológicas de los mGluR han establecido estos receptores como blancos prometedores de los fármacos en la terapia de trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos y crónicos, y trastornos de dolor agudos y crónicos. Debido a la importancia fisiológica y patofisiológica de los mGluR, se necesitan nuevos fármacos y compuestos que puedan modular la función de los mGluR.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

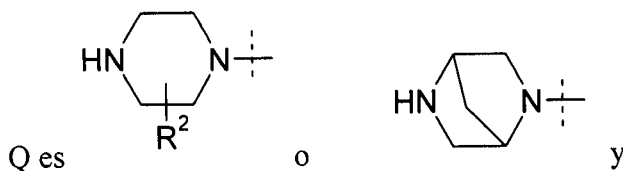
Los inventores han identificado una clase de compuestos que modulan la función de los mGluR. En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula I o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de estos:



Fórmula I

donde

R¹ es halo o C₁₋₃haloalcoxilo;



R² es hidrógeno o C₁₋₃alquilo, o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de estos.

La invención también proporciona procesos para la preparación de compuestos de Fórmula I.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula I junto con un portador o un excipiente farmacéuticamente aceptable; en otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos o psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un animal que requiere dicho tratamiento. El método comprende el paso de administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una composición farmacéutica que comprende dicha cantidad.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones mencionadas en la presente.

Además, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en terapia.

Los compuestos descritos en la presente exhiben actividad como moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato y más particularmente exhiben actividad como potenciadores del receptor mGluR2. Se considera que los compuestos serán útiles en terapia como productos farmacéuticos, en particular, para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario en esta especificación, la nomenclatura usada en esta especificación generalmente sigue los ejemplos y reglas establecidos en *Nomenclature of Organic Chemistry*, Secciones A, B, C, D, E, F y H, Pergamon Press, Oxford, 1979, la cual se incorpora a la presente por referencia debido a su nomenclatura de estructuras químicas ejemplares y reglas para nombrar las estructuras químicas. Opcionalmente, el nombre de un compuesto puede obtenerse utilizando un programa para nombrar compuestos químicos: ACD/ChemSketch, Versión 5.09/septiembre 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

El término "C₁₋₃alquilo", como se utiliza en la presente, significa un radical hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclico que posee de uno a tres átomos de carbono e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo y ciclopropilo.

El término "C₁₋₃haloalcoxilo", como se utiliza en la presente, significa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que posee de uno a tres átomos de carbono y al menos un sustituyente halo, e incluye fluorometoxilo, trifluorometoxilo, fluoroetoxilo, trifluoropropiloxilo, fluoroisopropiloxi y similares.

El término "halo", como se utiliza en la presente, significa halógeno e incluye fluoro, cloro, bromo, yodo, tanto en forma radioactiva como no radioactiva.

El símbolo Δ , cuando se utiliza en la presente, significa calentamiento o aplicación de calor.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal de adición ácida o una sal de adición básica que es compatible con la administración a los pacientes.

5 Una “sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable” es cualquier sal de adición ácida orgánica o inorgánica atóxica de un compuesto representado por la Fórmula I. Los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y sales de metales ácidas tales como monohidrógeno ortofosfato de sodio e hidrógeno sulfato de potasio. Los ácidos orgánicos ilustrativos que
10 forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono-, di- y tricarboxílicos. Son ejemplos ilustrativos de tales ácidos, por ejemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxobenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, *p*-toluenosulfónico y otros ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-
15 hidroxietanosulfónico. Cuando sea químicamente factible, se pueden formar sales mono- o diácidas y dichas sales pueden existir como una forma hidratada solvatada o una sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición ácida de estos compuestos son más solubles en agua y varios solventes orgánicos hidrofílicos y generalmente presentan puntos de fusión más altos en comparación con sus formas de base libre. Se pueden utilizar otras sales
20 que no son farmacéuticamente aceptables, p. ej., oxalatos, por ejemplo, en el aislamiento de los compuestos de la Fórmula I para uso de laboratorio o para su conversión posterior en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

“Solvato” significa un compuesto de la Fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I donde las moléculas de un solvente adecuado se
25 incorporan en una red cristalina. Un solvente adecuado es fisiológicamente tolerable en la dosis administrada como solvato. Son ejemplos de solventes adecuados: etanol, agua y análogos. Cuando el solvente es agua, se hace referencia a la molécula como un hidrato.

El término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio.
30 Este incluye isómeros que son imágenes especulares (enantiómeros), isómeros geométricos (cis/trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno del otro (diastereómeros).

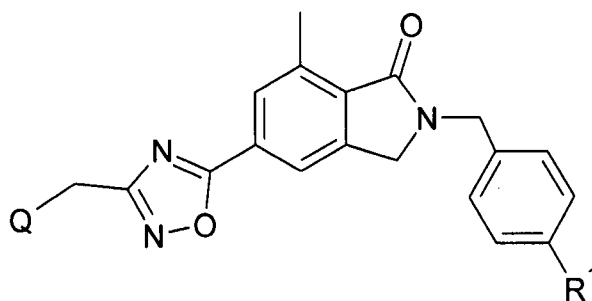
El término “tratar” o “que trata” significa aliviar los síntomas, eliminar la causalidad de los síntomas de forma temporal o permanente, o prevenir o ralentizar la aparición de los
35 síntomas de dicho trastorno o afección.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad del compuesto que es eficaz en el tratamiento de dicha afección o trastorno.

El término “portador farmacéuticamente aceptable” significa un solvente atóxico, agente dispersante, excipiente, adyuvante u otro material que se mezcla con el principio activo para permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma farmacéutica de posible administración al paciente. Un ejemplo de dicho portador es un aceite farmacéuticamente aceptable típicamente utilizado para la administración parenteral.

Compuestos

Los compuestos descritos se ajustan en general a la Fórmula I:

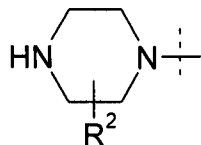


Fórmula I

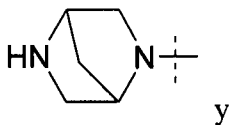
donde

R^1 es halo o C_{1-3} haloalcoxilo;

Q es



o

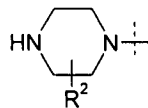


y

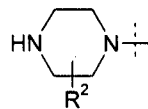
R^2 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo, o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de estos.

En una realización en particular, R^1 es cloro o trifluorometoxilo.

En otra realización, R^1 es trifluorometoxilo.

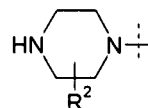


En otra realización más, Q es



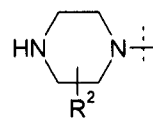
En otra realización más, Q es

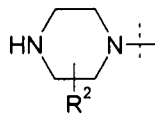
donde R^2 es H.



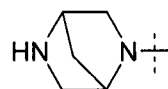
En otra realización, R^1 es cloro o trifluorometoxilo, Q es

En otra realización más, R¹ es trifluorometoxilo y Q es



En otra realización más, R¹ es cloro o trifluorometoxilo y Q es  donde R² es H.

En otra realización, R¹ es cloro o trifluorometoxilo y Q es



5 Se contempla en el alcance de la invención una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de estos de cada una de las realizaciones mencionadas.

Los expertos en la materia sobreentenderán que cuando los compuestos de la presente invención contengan uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden
10 existir y se pueden aislar como formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualesquiera enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de estos posibles, de un compuesto de Fórmula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, por ejemplo, por separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante la síntesis de materiales de
15 partida ópticamente activos o mediante la síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos posteriormente.

Los expertos en la materia también sobreentenderán que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como también como formas no solvatadas. Se sobreentenderá también que la presente invención
20 contempla todas las formas solvatadas de este tipo de los compuestos de Fórmula I.

También quedan contempladas en el alcance de la invención las sales de compuestos de Fórmula I. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se obtienen utilizando procedimientos estándares de uso común en la materia.

25 En una realización de la presente invención, el compuesto de Fórmula I se puede convertir en una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, concretamente, una sal de adición ácida tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

Proceso de preparación

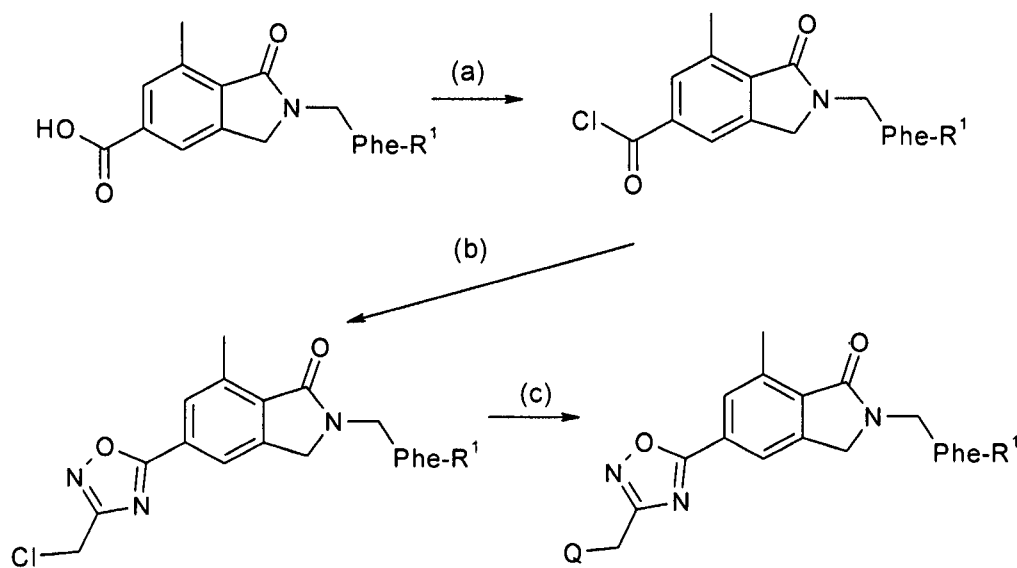
Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se pueden preparar mediante varios procesos sintéticos como se muestra en la presente. La selección de características estructurales y/o sustituyentes particulares puede, por lo tanto, influenciar la selección de un proceso frente a otro.

5 Conforme a estas pautas generales, se pueden emplear los procesos descritos en la presente para preparar ejemplos de subsets de los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, las variables comparten las mismas definiciones en los esquemas y procesos descritos que las que se indicaron anteriormente para la Fórmula I.

10 Así pues, un experto en la materia se dará cuenta de que se pueden sintetizar otros compuestos de acuerdo con la Fórmula I mediante variaciones o adiciones que adapten uno o más de los procesos divulgados en la presente.

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, los cuales describen varias realizaciones de la invención. El esquema sintético y los procedimientos sintéticos proporcionados para los Ejemplos 1, 2 y 4 se proporcionan a modo ilustrativo y no se deben
15 considerar como limitantes de la invención. Será obvio para los expertos en la materia que se pueden preparar fácilmente otros compuestos ilustrados mediante procesos análogos a los que se describen.

Esquema sintético:



20 Los reactivos y las condiciones utilizadas en un procedimiento típico: (a) SOCl₂, Δ; (b) 2-cloro-*N*-hidroxiacetamidina, K₂CO₃, MeCN, posteriormente DMF, Δ; (c) QH, K₂CO₃, MeCN, Δ.

(a) En un procedimiento típico, se disolvieron 100 mmol de un ácido 7-metil-1-oxo-2-(bencil sustituido)-2,3-dihidro-1*H*-isindol-5-carboxílico en un exceso de cloruro de tionilo y
25 se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura

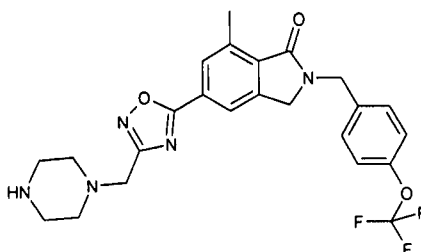
ambiente y se concentró para dar cloruro de 7-metil-1-oxo-2-(bencil sustituido)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonilo.

(b) A una solución de cloruro de 7-metil-1-oxo-2-(bencil sustituido)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonilo (100 mmol) en MeCN (50 mL) se le agregaron 2-cloro-*N*-

5 hidroxiacetamidina (110 mmol) y K₂CO₃ (200 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó posteriormente con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo se disolvió en DMF (50 mL) y se calentó a reflujo durante 3.5 h. La solución enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa
10 saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. La cromatografía en columna sobre sílice (10-35 % de EtOAc/hexanos) dio una 2-bencil sustituido-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.

(c) A una solución de 2-(bencil sustituido)-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (100 mmol) en MeCN se le agregaron K₂CO₃ (200-300 mmol) y
15 una amina adecuada (QH, 150-200 mmol). La mezcla se calentó para obtener una isoindolona deseada que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (1-5% de NH₃ 2M en MeOH/CH₂Cl₂).

Ejemplo 1: 7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona



20

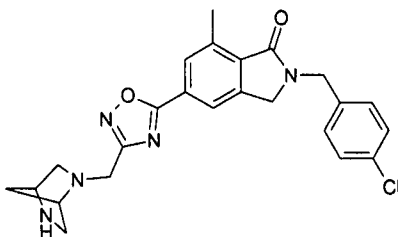
A una solución de 5-(3-clorometil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-7-metil-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona (3.25 g, 7.43 mmol) en MeCN (50 mL) se le agregaron el éster *tert*-butilico del ácido piperazin-1-carboxílico (2.77 g, 14.9 mmol) y K₂CO₃ (2.57 g, 18.6 mmol). La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 24 h, posteriormente
25 se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo se recrystalizó con hexanos y se filtró. La cromatografía en columna sobre sílice (40-80% de EtOAc/hexanos) seguida de la recrystalización con 1% de MeOH/Et₂O dio el intermedio protegido con Boc (4.78 g) como un sólido incoloro.

30

El intermedio protegido con Boc se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL) y se añadió TFA/CH₂Cl₂ 1:1 (40 mL). Pasados 45 min, la mezcla de reacción se concentró y se basificó

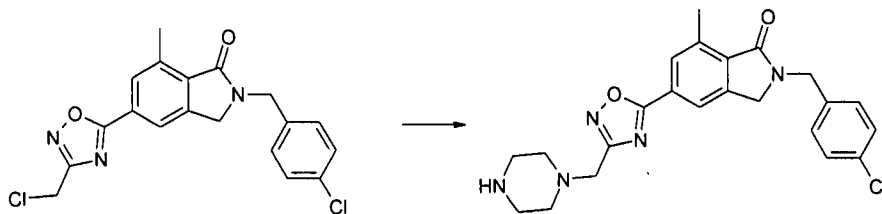
con NaHCO_3 acuoso hasta pH $\sim 9-10$. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. La cromatografía en columna sobre sílice (1-5% de NH_3 2M en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio 7-metil-5-(5-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona (3.79 g) como una espuma incolora. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (s a, 4H).

Ejemplo 2: 2-(4-Clorobencil)-5-[3-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona



A una solución de 2-(4-clorobencil)-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (40 mg, 0.103 mmol) en MeCN (4 mL) se le agregaron K_2CO_3 (0.309 mmol) y el éster *tert*-butílico del ácido (1*S*, 4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico (31 mg, 0.154 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se enfrió y se diluyó con agua, posteriormente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. La cromatografía en columna sobre sílice (1% de NH_3 2M en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio 2-(4-clorobencil)-5-[3-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como un sólido marrón (27 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (dd, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.63 (d, 1H), 1.88 (d, 1H), 1.66 (d, 1H).

Ejemplo 4: 2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona

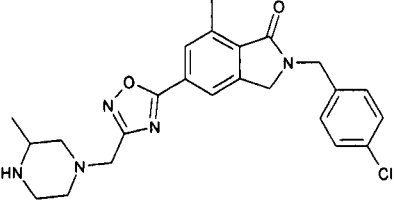
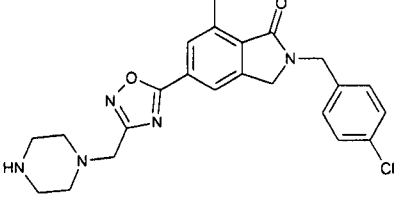
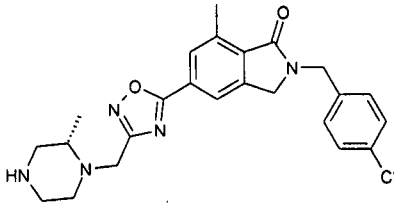
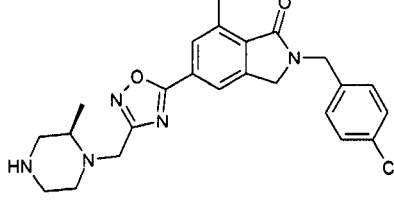


A una solución de 2-(4-clorobencil)-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (40 mg, 0.103 mmol) en MeCN (4 mL) se le agregaron K_2CO_3 (3.0 eq.) y el éster *tert*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (29 mg, 0.154 mmol). La mezcla

se calentó a 70 °C durante 1 semana. La reacción se enfrió y se diluyó con agua, posteriormente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. La cromatografía en columna sobre sílice (10-50% de EtOAc/hexanos) dio el intermedio protegido con Boc como un aceite. Este residuo se disolvió en TFA/CH₂Cl₂ 1:1 durante 30 min, posteriormente la mezcla de reacción se concentró y basificó con NaHCO₃ acuoso hasta pH ~ 9-10. El producto se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con HCl 1M. Las fases acuosas se basificaron con NaOH 6M y se extrajeron con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró para dar 2-(4-clorobencil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona como un aceite incoloro (29 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.97 (s a, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (s a, 4H).

Los compuestos que se muestran en la siguiente tabla ilustran la invención:

Ej. N.º	Estructura	Nombre	¹ H RMN
1		7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (s a, 4H).
2		2-(4-Clorobencil)-5-[3-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]-hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (dd, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.18 (d, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.64 (d, 1H), 1.64-1.92 (m, 6H).

3		2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.84-3.01 (m, 5H), 2.84 (s, 3H), 2.25 (ddd, 1H), 1.89 (t, 1H), 1.26 (dd, 1H), 1.04 (d, 3H).
4		2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.97 (s a, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (s a, 4H).
5		2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(2-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 2.85-2.96 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 3H), 1.22 (d, 3H).
6		2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(2-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 2.85-2.96 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 3H), 1.22 (d, 3H).

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en la presente se pueden formular generalmente como una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Los

preparados en forma sólida incluyen, pero no se limitan a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o
5 disgregantes de comprimidos. Un portador sólido también puede ser un material encapsulante.

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está mezclado con el principio activo del compuesto finamente dividido. En comprimidos, el principio activo se mezcla con el portador, que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en las proporciones
10 adecuadas, y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Para preparar composiciones en supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y el ingrediente activo se dispersa en ella, por ejemplo, agitando. Posteriormente, la mezcla homogénea fundida se vierte en los moldes de tamaño conveniente, y se deja enfriar y
15 solidificar.

Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y análogos.

Se pretende que el término "composición" incluya también la formulación del principio activo con un material de encapsulación como un portador que proporciona una cápsula en la cual el principio activo (con o sin otros portadores) está rodeado por un portador el cual está, por lo tanto, asociado con este. De forma análoga, se incluyen los sellos.

Se pueden preparar comprimidos, polvos, sellos y cápsulas como formas
25 farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración oral.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, las soluciones de agua estéril o de agua con propilenglicol de los compuestos activos pueden ser preparados líquidos adecuados para la administración parenteral. También se pueden formular composiciones líquidas en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas para la administración oral se pueden preparar disolviendo el principio activo en agua y agregando colorantes, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar dispersando el principio activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso, tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa
30 sódica y otros agentes de suspensión de uso común en el campo de la formulación
35

farmacéutica. Los ejemplos de composiciones diseñadas para uso oral pueden contener uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá de aproximadamente un 0.05%p (por ciento en peso) a aproximadamente un 99%p, más particularmente, de aproximadamente un 0.10%p a un 50%p, del compuesto de la invención, todos los porcentajes en peso están en función del peso total de la composición.

Un experto en la materia puede determinar la cantidad terapéuticamente eficaz para llevar la presente invención a la práctica utilizando criterios habituales que incluyen la edad, el peso y la respuesta del paciente particular, y puede interpretarlos en el contexto de la enfermedad que está siendo tratada o que está siendo prevenida.

Uso médico

Los compuestos descritos en la presente exhiben actividad como moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato y más particularmente exhiben actividad como potenciadores del receptor mGluR2. Se considera que los compuestos serán útiles en terapia como productos farmacéuticos, en particular, para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un animal y particularmente en un ser humano.

Más específicamente, los trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyen, pero no se limitan a, trastornos tales como déficit cerebral posterior a una cirugía de bypass cardíaco e injerto, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trauma de la médula espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluida la demencia inducida por el SIDA), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson inducida por fármacos e idiopática, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular incluidos temblores, epilepsia, convulsiones, déficit cerebral secundario al estado epiléptico prolongado, migraña (incluido dolor de cabeza con migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a una sustancia, privación de una sustancia (incluidas, sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedativos, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluidos trastornos de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático (TEPT)), trastornos del estado de ánimo (incluidos depresión, manía, trastornos bipolares), trastornos del ritmo circadiano (incluidos los debidos al desfase horario y al turno de trabajo), neuralgia trigeminal, pérdida de la audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluidos estados de dolor agudo y crónico, dolor agudo, dolor refractario al tratamiento, dolor neuropático, dolor

inflamatorio y dolor postraumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (incluida narcolepsia), déficit de atención/trastorno de hiperactividad y trastorno de la conducta.

Así pues, la invención proporciona el uso de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la
5 fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones indicadas anteriormente.

Además, la invención proporciona un método para el tratamiento de un sujeto que padece cualquiera de las afecciones indicadas anteriormente, por el cual se administra una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o un solvato o una sal
10 farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que requiere dicho tratamiento. La invención también proporciona un compuesto de la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió anteriormente en la presente para usar en terapia.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye
15 "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar de acuerdo con lo anterior. El término "terapia" en el contexto de la presente invención contempla además la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, para mitigar una enfermedad preexistente, aguda o crónica, o mitigar una afección recurrente. Esta definición también contempla
20 terapias profilácticas para la prevención de afecciones recurrentes y la terapia continuada para trastornos crónicos.

En su uso para terapia en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier vía incluidas la vía oral, intramuscular, subcutánea,
25 tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones. En las realizaciones preferidas de la invención, la vía de administración es oral, intravenosa o intramuscular.

La dosis dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico responsable,
30 quien determina el régimen individual y el nivel de dosificación para un paciente particular.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos descritos en la presente se pueden proporcionar o suministrar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en un comprimido, pastilla, cápsula dura o blanda, solución acuosa, solución oleosa, emulsión y suspensión. Como alternativa, los compuestos se pueden formular en una forma de
35 administración tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, gel, aerosol o solución

acuosa, solución aceitosa, emulsión o suspensión. Los compuestos descritos en la presente también se pueden proporcionar en una forma que sea adecuada para la administración nasal, por ejemplo, como un aerosol nasal, gotas nasales o polvo seco. Los compuestos se pueden administrar a la vagina o al recto en forma de un supositorio. Los compuestos descritos en la presente también se pueden administrar parenteralmente, por ejemplo, por infusión o inyección intravenosa, intravesicular, subcutánea o intramuscularmente. Los compuestos se pueden administrar por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido). Los compuestos también se pueden administrar por vía transdérmica o sublingual.

Además de su uso en la medicina terapéutica, los compuestos de la Fórmula I, o las sales de estos, son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la estandarización de los sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad relacionada con los mGluR en animales de laboratorio como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. Tales animales incluyen, por ejemplo, gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones.

Métodos generales

Los materiales de partida se adquirieron de proveedores comerciales o están previamente descritos en la bibliografía.

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN se registraron en espectrómetros Bruker 300, Bruker DPX400 o Varian +400 que funcionan a 300, 400 y 400 MHz para ^1H RMN respectivamente, usando TMS o la señal del solvente residual como referencia, en cloroformo deuterado como solvente a menos que se indique lo contrario. Todos los desplazamientos químicos presentados se dan en ppm en la escala delta y la fina división de las señales como aparece en los registros (s: singlete, s a: singlete ancho, d: doblete, t: triplete, c: cuatriplete, m: multiplete).

Los datos analíticos en las separaciones por cromatografía de líquidos lineal seguidas por detecciones del espectro de masas, se registraron en un LCMS Waters conformado por un Alliance 2795 (LC) y un espectrómetro de masas cuadrupolo ZQ simple. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por electronebulización que operaba en modo de ion positivo y/o negativo. El voltaje del electronebulizador iónico fue ± 3 kV y se realizó un barrido del espectrómetro de masas para m/z 100 - 700 con un tiempo de barrido de 0.8 s. A la columna, X-Terra MS, Waters, C8, 2.1 x 50 mm, 3.5 mm, se le aplicó un gradiente lineal de un 5 % a un 100% de acetonitrilo en acetato de amonio 10 mM (ac.) o en TFA al 0.1% (ac.).

La cromatografía preparativa en fase inversa se realizó en un HPLC Gilson autopreparativo con un detector de haz de diodos utilizando una XTerra MS C8, 19x300mm, 7mm como columna.

La purificación con un cromatotrón se realizó sobre láminas de vidrio rotatorias
5 recubiertas de gel de sílice / yeso (Merck, 60 PF-254 con sulfato de calcio), con una capa de recubrimiento de 1, 2 ó 4 mm utilizando un cromatotrón TC Research 7924T.

La purificación de los productos también se realizó utilizando columnas Chem Elut
Extraction (Varian, # de catálogo: 1219-8002), columnas SPE (Varian, # de catálogo:
12256018; 12256026; 12256034) Mega BE-SI (Bond Elut Silica) o por cromatografía flash
10 en columnas de vidrio rellenas de sílice.

El calentamiento por microondas se realizó en un compartimento del microondas
Smith Synthesizer Single-mode que producía irradiación continua a 2450 MHz (Personal
Chemistry AB, Uppsala, Suecia)

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención pueden ser
15 analizadas usando ensayos estándares para la determinación de la actividad funcional.
Existen varios ejemplos de ensayos de los receptores de glutamato como se describió, por
ejemplo, en Aramori *et al.*, 1992, Neuron, 8:757; Tanabe *et al.*, 1992, Neuron, 8:169; Miller
et al., 1995, J. Neuroscience, 15:6103; Balazs, *et al.*, 1997, J. Neurochemistry, 1997,69:151.
La metodología descrita en estas publicaciones se incorpora a la presente por referencia. De
20 forma conveniente, los compuestos de la invención pueden ser estudiados por medio de un
ensayo que mide la movilización del calcio intracelular, $[Ca^{2+}]_i$ en células que expresan el
mGluR2.

La actividad de hERG se evaluó utilizando el proceso descrito por Bridgland-Taylor,
M.H., *et al.*, J. Pharm. Tox. Methods 54 (2006) 189–199.

25 La solubilidad se determinó en tampón fosfato a pH 7.4 una vez alcanzado el
equilibrio durante 24 h a 25 °C, y se emplearon HPLC-UV y LC-MSMS para su
cuantificación.

Se empleó un ensayo de unión a $[^{35}S]$ -GTP γ S para ensayar funcionalmente la
activación del receptor mGluR2. La actividad del activador alostérico de los compuestos en
30 el receptor mGluR2 humano se midió usando un ensayo de unión a $[^{35}S]$ -GTP γ S con
membranas preparadas a partir de células CHO que expresan de forma estable el mGluR2
humano. El ensayo se basa en el principio de que los agonistas se unen a receptores
acoplados a la proteína G para estimular el intercambio de GDP-GTP en la proteína G.
Debido a que $[^{35}S]$ -GTP γ S es un análogo de GTP no hidrolizable, se puede emplear para
35 proporcionar un índice de intercambio GDP-GTP y, por lo tanto, la activación del receptor.

Así pues, el ensayo de unión a GTPγS proporciona una medida cuantitativa de la activación del receptor.

Las membranas se prepararon a partir de células CHO transfectadas de forma estable con mGluR2 humano. Las membranas (30 μg proteína) se incubaron con el compuesto de prueba (de 3 nM a 300 μM) durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de glutamato 1 μM y se incubaron durante 30 min a 30 °C en 500 μl de tampón de ensayo (HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM) que contenía GDP 30 μM y [³⁵S]-GTPγS 0.1 nM (1250 Ci/mmol). Las reacciones se llevaron a cabo en triplicado en placas de 2 ml de polipropileno de 96 pocillos. Las reacciones se detuvieron por filtración al vacío utilizando un cosechador Packard de 96 pocillos y microplacas Unifilter-96, filtro GF/B. Las placas de filtro se lavaron 4 x 1.5 ml con tampón de lavado helado (tampón fosfato sódico 10 mM, pH 7.4). Las placas del filtro se secaron y se añadieron 35 μl de fluido de centelleo (Microscint 20) a cada pocillo. La cantidad de radioactividad enlazada se determinó contando las placas en el Packard TopCount. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism, y los valores de CE₅₀ y E_{máx} (en relación con el efecto máximo del glutamato) se calcularon usando regresión no lineal.

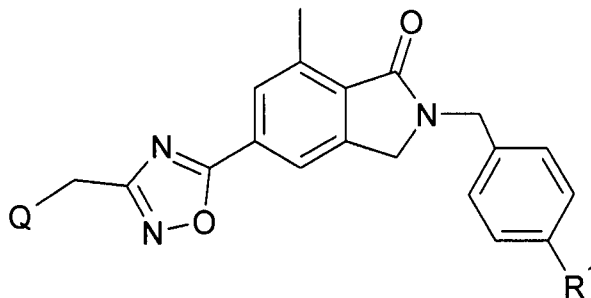
Como se indica en la siguiente Tabla, generalmente, los compuestos descritos en la presente presentan una solubilidad favorable, baja capacidad de activar el canal de iones hERG y fueron altamente activos en los ensayos descritos en la presente para la actividad del modulador de mGluR2, teniendo valores de CE₅₀ como los que se muestran.

Tabla

Ejemplo N.º	GTPγS CE ₅₀ μM	Solubilidad acuosa μM	hERG μM
1	0.231	44.9	11.0
2	0.206	336.5	33.0
3	0.154	396.1	12.0
4	0.378	>500	25.0
5	0.352	383.9	12.6
6	0.317	>500	18.7

REIVINDICACIONES:

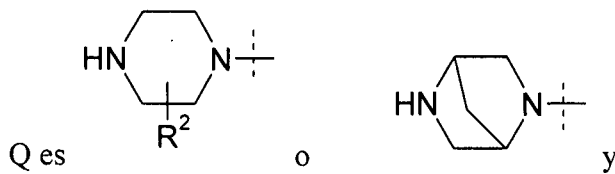
1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



Fórmula I

donde

R¹ es halo o C₁₋₃haloalcoxilo;

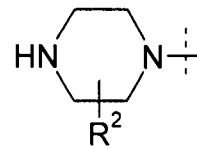


R² es hidrógeno o C₁₋₃alquilo, o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o

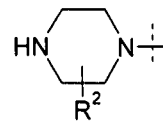
una combinación farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R¹ es cloro o trifluorometoxilo o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, donde R¹ es trifluorometoxilo o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

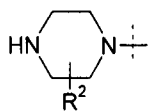


4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde Q es o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.



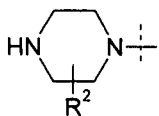
5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, donde Q es y R² es H o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R¹ es cloro o



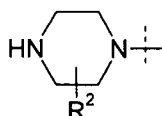
trifluorometoxilo y Q es o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

5 7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, donde R¹ es trifluorometoxilo y Q



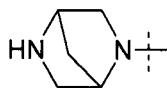
es o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R¹ es cloro o



10 trifluorometoxilo, Q es donde R² es H, o una sal, un hidrato, un solvato un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R¹ es cloro o



trifluorometoxilo y Q es

15 o una sal, un hidrato, un solvato un isómero óptico farmacéuticamente aceptable de este.

10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado entre:

7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxi

20 bencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona;

2-(4-Clorobencil)-5-[3-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona;

2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(3-metilpiperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona;

25 2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona;

2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(2-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-

2,3-dihidroisoindol-1-ona o

2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(2-metilpiperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-

30 dihidroisoindol-1-ona.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-10 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-10 para usar como un medicamento.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para la terapia de trastornos neurológicos y psiquiátricos
10 asociados con la disfunción del glutamato.

14. El uso de la Reivindicación 13, donde los trastornos neurológicos y psiquiátricos se seleccionan entre déficit cerebral posterior a una cirugía de bypass cardíaco e injerto, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trauma de la médula espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia, demencia inducida por el SIDA, enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson inducida por fármacos e idiopática, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular incluidos temblores, epilepsia, convulsiones, déficit cerebral secundario al estado
15 epiléptico prolongado, migraña, dolor de cabeza con migraña, incontinencia urinaria, tolerancia a una sustancia, privación de una sustancia, psicosis, esquizofrenia, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastornos del estado de ánimo, depresión, manía, trastornos bipolares, trastornos del ritmo circadiano, desfase horario, turno
20 de trabajo, neuralgia trigeminal, pérdida de la audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor grave, dolor refractario al tratamiento, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor postraumático, disquinesia tardía, trastornos del sueño, narcolepsia, déficit de atención/trastorno de hiperactividad y trastorno de la conducta.

30

15. Un método para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un animal que requiere dicho tratamiento, que comprende el paso de administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones
35 1-10.

16. Un método para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un animal que requiere dicho

tratamiento, que comprende el paso de administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 11.

- 5 17. El método de acuerdo con la Reivindicación 15 ó 16, donde los trastornos neurológicos y psiquiátricos se seleccionan entre déficit cerebral posterior a una cirugía de
bypass cardíaco e injerto, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trauma de la médula
espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico,
demencia, demencia inducida por el SIDA, enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington,
10 esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de
Parkinson inducida por fármacos e idiopática, espasmos musculares y trastornos asociados
con la espasticidad muscular incluidos temblores, epilepsia, convulsiones, déficit cerebral
secundario al estado epiléptico prolongado, migraña, dolor de cabeza con migraña,
incontinencia urinaria, tolerancia a una sustancia, privación de una sustancia, psicosis,
15 esquizofrenia, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia social,
trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastornos del
estado de ánimo, depresión, manía, trastornos bipolares, trastornos del ritmo circadiano,
desfase horario, turno de trabajo, neuralgia trigeminal, pérdida de la audición, tinnitus,
degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor, dolor agudo, dolor crónico,
20 dolor grave, dolor refractario al tratamiento, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor
postraumático, disquinesia tardía, trastornos del sueño, narcolepsia, déficit de
atención/trastorno de hiperactividad y trastorno de la conducta.

- 25 18. El método de acuerdo con la Reivindicación 17, donde los trastornos neurológicos y
psiquiátricos se seleccionan entre la enfermedad de Alzheimer, déficits cerebrales
secundarios a estados epilépticos prolongados, tolerancia a una sustancia, privación de una
sustancia, psicosis, esquizofrenia, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de
pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático
(TEPT), trastornos del estado de ánimo, depresión, manía y trastornos bipolares.



No. 09-139153- -00000-0000

Fecha: 2009-12-04 16:26:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patenté.
☐	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 (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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



Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLORED A RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	9 139153
	Solicitud internacional	PCT/SE2008/050666
	Fecha inicio fase nacional	07/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1302

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 FEB. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Bogotá,
2020

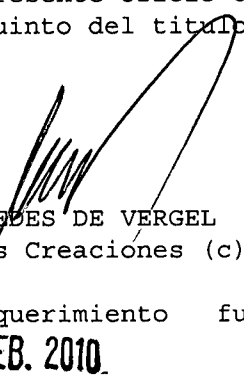
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	9 139153
	Solicitud internacional	PCT/SE2008/050666
	Fecha inicio fase nacional	07/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

1393
Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 FEB. 2010
adpall