

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037006- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:33:32

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 47

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Q P

21. EXPEDIENTE No.

11-370006

54. TÍTULO **"INHIBIDORES DE CINASA MAP P38"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/12**

71. SOLICITANTE **RESPIVERT LIMITED**

DOMICILIO **BUCKINGHAMSHIRE, REINO UNIDO**

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

22. BOGOTÁ, D.C.

(FORMA P 10)

Defin
CS QS 2011

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037006- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:33:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

FORMULARIO ÚNICO 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: **RESPIVERT LIMITED**

Dirección: 50-100 Holmers Farm Way,
High Wycombe, Buckinghamshire HP12
4EG, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: Buckinghamshire,
Reino Unido.

Lugar de Constitución:

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: ITO, Kazuhiro; STRONG, Peter; RAPEPORT, William, Garth;
KING-UNDERWOOD, John; WILLIAMS, Jonathan, Gareth; ONIONS, Stuart,
Thomas; MURRAY, Peter, John y CHARRON, Catherine, Elisabeth.

Dirección: Respivert Limited, Imperial College BioIncubator, Level 1, Bessemer
Building, Imperial College, London SW7 2AZ; Moorend Cottage, School Lane,
Pendock, Worcestershire GL19 3PW y Sygnature Chemical Services Ltd,
Biocity Nottingham, Pennyfoot Street, Nottingham NG1 1GF.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2009/051303

Fecha: 02/10/09

Publicación Internacional No. WO 2010/038085 A3

Fecha: 08/04/10

⑥

Título (54)

"INHIBIDORES DE CINASA MAP P38"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

02/10/08

(31) Número de Solicitud

0818033.3

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0013334

Fecha: 14 de Febrero de 2011

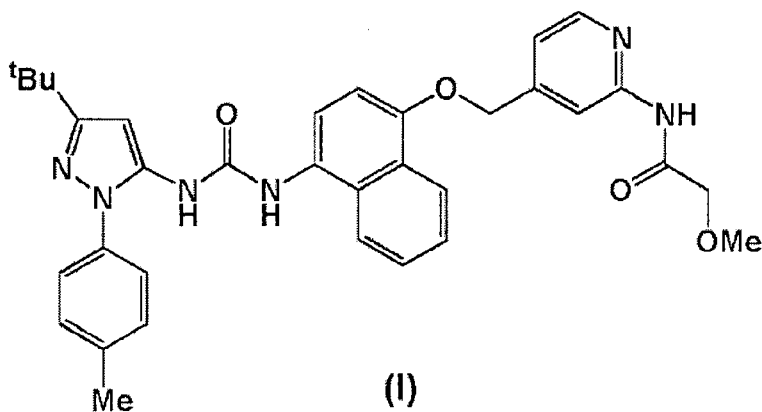
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación, documentos de notificación de registro de cambio de dirección del solicitante y del inventor KING-UNDERWOOD, John y dibujos.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

Alicia Lloreda Ricaurte

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0013334

Bogotá D.C., Febrero 14 de 2011 - 13:12:50

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142967915	14/02/2011	22.740.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037006- -00000-0000

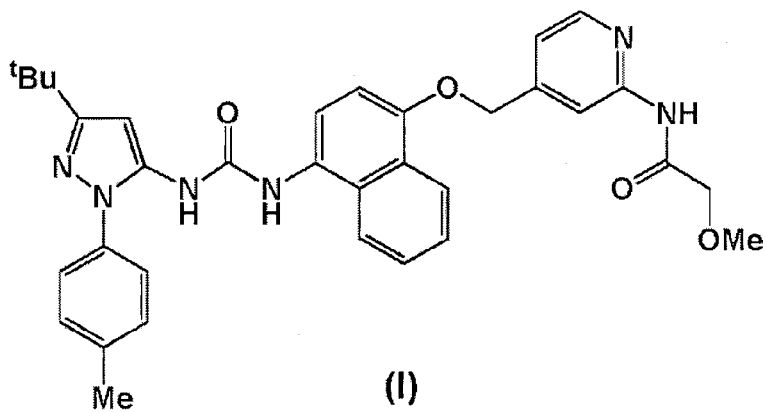
Fecha: 2011-03-25 17:33:32
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 47

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 14 de 2011 - 13:12:54



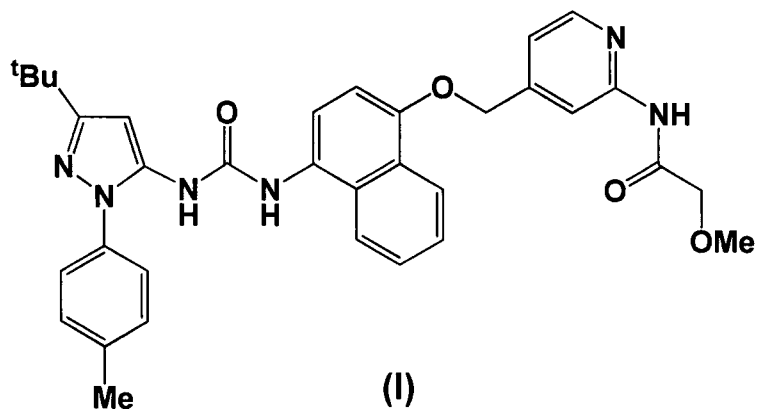
		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-03-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 0818033.3 (32) Fecha 02-10-08 (33) País GB		(51) Int Cl: C07D 401/12 (71) Solicitante(s): RESPIVERT LIMITED (72) Inventor(es): ITO, Kazuhiro; STRONG, Peter; RAPEPORT, William, Garth; KING-UNDERWOOD, John; WILLIAMS, Jonathan, Gareth; ONIONS, Stuart, Thomas; MURRAY, Peter, John y CHARRON, Catherine, Elisabeth. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-05-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02-10-09 No. de solicitud: PCT/GB2009/051303		(87) Publicación internacional Fecha: 08-04-10 N° publicación: WO 2010/038085 A3	
(54) Título: INHIBIDORES DE CINASA MAP P38			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Compuestos químicos para preparaciones médicas para tratar problemas respiratorios. Específicamente compuestos heterocíclicos que contienen dos o más heteroanillos.

Resumen.-

Se proporciona un compuesto de la fórmula (I)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros del mismo, composiciones que comprenden el mismo, el uso de dicho compuesto y composiciones para tratamiento, en particular para el tratamiento de asma y EPOC, y procedimientos para la preparación de dicho compuesto.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 25-03-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12

(71) Solicitante(s): **RESPIVERT LIMITED**

(72) Inventor(es): ITO, Kazuhiro; STRONG, Peter; RAPEPORT, William, Garth; KING-UNDERWOOD, John; WILLIAMS, Jonathan, Gareth; ONIONS, Stuart, Thomas; MURRAY, Peter, John y CHARRON, Catherine, Elisabeth.

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

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

0818033.3

02-10-08

GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-05-11

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **08-04-10**

Fecha de presentación de la solicitud: 02-10-09

N° publicación: **WO 2010/038085 A3**

No. de solicitud: **PCT/GB2009/051303**

(54) Título: **INHIBIDORES DE CINASA MAP P38**

5

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-03-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12

(71) Solicitante(s): **RESPIVERT LIMITED**

(72) Inventor(es): ITO, Kazuhiro; STRONG, Peter; RAPEPORT, William, Garth; KING-UNDERWOOD, John; WILLIAMS, Jonathan, Gareth; ONIONS, Stuart, Thomas; MURRAY, Peter, John y CHARRON, Catherine, Elisabeth.

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

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0818033.3	02-10-08	GB

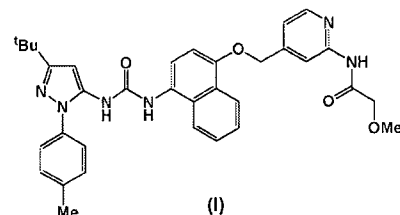
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-05-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 02-10-09
No. de solicitud: **PCT/GB2009/051303**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **08-04-10**

No. Publicación : **WO 2010/038085 A3**



(54) Título:

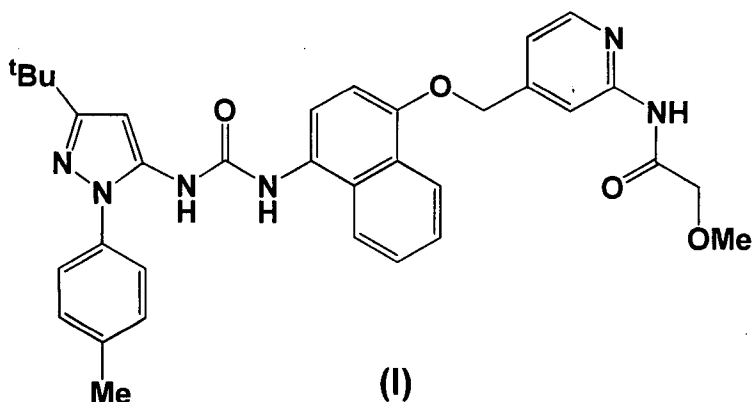
INHIBIDORES DE CINASA MAP P38

(57) Resumen:

Sector: Compuestos químicos para preparaciones médicas para tratar problemas respiratorios. Específicamente compuestos heterocíclicos que contienen dos o más heteroanillos.

Resumen.-

Se proporciona un compuesto de la fórmula (I)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros del mismo, composiciones que comprenden el mismo, el uso de dicho compuesto y composiciones para tratamiento, en particular para el tratamiento de asma y EPOC, y procedimientos para la preparación de dicho compuesto.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference RES-P893PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2009/051303	International filing date (day/month/year) 02/10/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/10/2008
Applicant Respivert Limited		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

- Basis of the report**
 - With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).
 - ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.
- ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)
- ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)
- With regard to the **title**,
 - ☐ the text is approved as submitted by the applicant
 - ☒ the text has been established by this Authority to read as follows:
P38 MAP KINASE INHIBITORS
- With regard to the **abstract**,
 - ☒ the text is approved as submitted by the applicant
 - ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority
- With regard to the **drawings**,
 - the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
 - ☐ as suggested by the applicant
 - ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 - ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 - ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/051303

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 A61K31/415 A61P11/00 A61P29/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/072569 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]) 4 September 2003 (2003-09-04) pages 34,37	1-9
A	US 6 525 046 B1 (CIRILLO PIER FRANCESCO [US] ET AL) 25 February 2003 (2003-02-25) column 21 - column 22	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 April 2010

Date of mailing of the international search report

15/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Megido, Benigno

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/051303

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03072569	A1	04-09-2003	AT 386030 T 15-03-2008
		AU 2003213806 A1	09-09-2003
		CA 2473634 A1	04-09-2003
		DE 60319066 T2	26-02-2009
		EP 1480973 A1	01-12-2004
		ES 2299689 T3	01-06-2008
		JP 2005518447 T	23-06-2005
US 6525046	B1	25-02-2003	NONE

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 April 2010 (08.04.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/038085 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2009/051303

(22) International Filing Date:

2 October 2009 (02.10.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0818033.3 2 October 2008 (02.10.2008) GB

(71) Applicant (for all designated States except US):
RESPIVERT LIMITED [GB/GB]; One London Wall,
London EC2Y 5EB (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ITO, Kazuhiro [JP/
GB]; Respivert Limited, Imperial College BioIncubator,
Level 1, Bessemer Building, Imperial College, London
SW7 2AZ (GB). STRONG, Peter [GB/GB]; Respivert
Limited, Imperial College BioIncubator, Level 1, Besse-
mer Building, Imperial College, London SW7 2AZ (GB).
RAPEPORT, William, Garth [GB/GB]; Respivert Lim-
ited, Imperial College BioIncubator, Level 1, Bessemer
Building, Imperial College, London SW7 2AZ (GB).
KING-UNDERWOOD, John [GB/GB]; Moorend Cot-
tage, School Lane, Pendock, Warwickshire GL19 3PW
(GB). WILLIAMS, Jonathan, Gareth [GB/GB]; Sygna-
ture Chemical Services Ltd, Biocity Nottingham, Penny-
foot Street, Nottingham NG1 1GF (GB). ONIONS, Stu-
art, Thomas [GB/GB]; Sygnature Chemical Services Ltd,
Biocity Nottingham, Pennyfoot Street, Nottingham NG1
1GF (GB). MURRAY, Peter, John [GB/GB]; c/o
Respivert Limited, Imperial College BioIncubator, Level
1, Bessemer Building, Imperial College, London SW7

2AZ (GB). CHARRON, Catherine, Elisabeth [CA/GB];
c/o Respivert Limited, Imperial College BioIncubator,
Level 1, Bessemer Building, Imperial College, London
SW7 2AZ (GB).

(74) Agents: TEUTEN, Andrew et al.; Sagittarius IP, Taylor
House, 39 High Street, Marlow, Buckinghamshire SL7
1AF (GB).

(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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

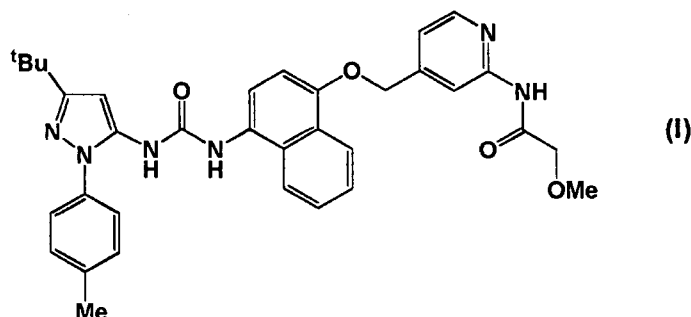
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,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

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
24 June 2010

(54) Title: P38 MAP KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: There is provided a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, including all tautomers thereof, compositions comprising the same, use of said compound and compositions for treatment, in particular for the treatment of asthma and COPD, and processes for the preparation of said compound.

WO 2010/038085 A3

AD

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/GB2009/051303

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

TEUTEN, Andrew
Sagittarius IP
Taylor House
39 High Street
Marlow
Buckinghamshire SL7 1AF
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 08 February 2011 (08.02.2011)	
Applicant's or agent's file reference RES-P893PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2009/051303	International filing date (day/month/year) 02 October 2009 (02.10.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address RESPIVERT LIMITED 265 Strand London WC2R 1BH United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address RESPIVERT LIMITED 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Olaiz Alicia e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	--

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/ERATG9P90

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

TEUTEN, Andrew
Sagittarius IP
Taylor House
39 High Street
Marlow
Buckinghamshire SL7 1AF
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 28 February 2011 (28.02.2011)	
Applicant's or agent's file reference RES-P893PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2009/051303	International filing date (day/month/year) 02 October 2009 (02.10.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

KING-UNDERWOOD, John
Moorend Cottage
School Lane
Pendock
Warwickshire GL19 3PW
United Kingdom

State of Nationality
GB

State of Residence
GB

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

KING-UNDERWOOD, John
Moorend Cottage
School Lane
Pendock
Worcestershire GL19 3PW
United Kingdom

State of Nationality
GB

State of Residence
GB

Telephone No. _____

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer _____

Ben-Mansour Naceur

e-mail pt01.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 01

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Form PCT/TB/306 (January 2009)

1/ER3FW32I0

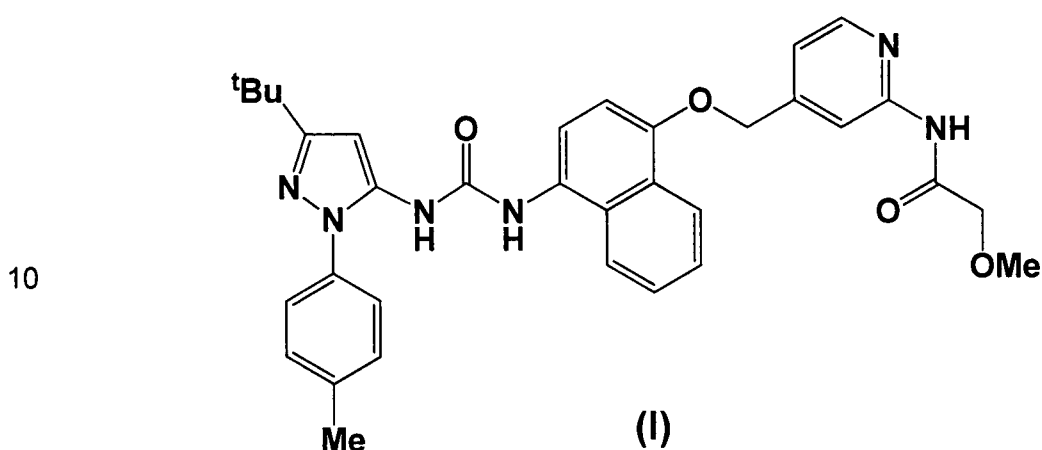
NO DEADLINE T9.

12

INHIBIDORES DE CINASA MAP P38

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Se proporciona un compuesto de la fórmula (I)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo
15 todos los tautómeros del mismo, composiciones que comprenden el
mismo, el uso de dicho compuesto y composiciones para tratamiento, en
particular para el tratamiento de asma y EPOC, y procedimientos para la
preparación de dicho compuesto.

20 3A*8A*6A

P11/272F

SECTOR: Compuestos químicos para preparaciones médicas para tratar
problemas respiratorios. Específicamente compuestos heterocíclicos que
25 contienen dos o más heteroanillos.

INHIBIDORES DE CINASA MAP P38

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a compuestos que son inhibidores de las enzimas de proteína cinasa activadas por mitógeno p38 (en adelante se mencionan como inhibidores de la MAP cinasa p38), en particular sus subtipos de alfa y gamma cinasa, y su uso en terapia, especialmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo las enfermedades
10 inflamatorias del pulmón.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se han identificado cuatro isoformas de MAPK p38 (alfa, beta, gamma y delta, respectivamente), cada una mostrando un patrón de
15 expresión de tejido específico. Las isoformas alfa y beta de MAPK p38 se expresan ubicuamente en todo el cuerpo y se encuentran en muchos tipos diferentes de células. Las isoformas alfa y beta de MAPK p38 se inhiben por ciertos inhibidores de MAPK p38 de molécula pequeña conocidos. Las
20 primeras generaciones de compuestos eran altamente tóxicas debido al patrón de expresión ubicua de estas isoformas y los efectos distintos a los deseados de los compuestos. Los inhibidores más recientes se han mejorado para ser altamente selectivos para las isoformas alfa y beta de MAPK p38 y tienen un margen de seguridad más amplio.

25 Se sabe menos sobre las isoformas gamma y delta de MAPK p38. Estas isoformas se expresan en tejidos/células específicas (a diferencia de las isoformas alfa p38 y beta p38). La isoforma delta de MAPK p38 se expresa más en el páncreas, testículos, pulmón, intestino

delgado y el riñón. También es abundante en los macrófagos (Smith, S.J. (2006) *Br. J. Pharmacol.* 149:393-404) y detectable en neutrófilos, CD4+ células T y células endoteliales (www.genecard.org, Karin, K. (1999) *J. Immunol.*). Muy poco se sabe sobre la expresión de gamma de MAPK p38
 5 pero se expresa más en el cerebro, músculo esquelético y en el corazón, como también en los linfocitos y macrófagos (www.genecard.org).

Los inhibidores selectivos de molécula pequeña de gamma y delta de MAPK p38 no están actualmente disponibles, pero un inhibidor existente tiene acciones inhibitoras de la pan-isoforma. BIRB 796 inhibe
 10 todas las isoformas pero inhibe p38 gamma y p38 delta a concentraciones superiores que aquellas que inhiben alfa p38 y beta p38 (Kuma, Y. (2005) *J. Biol. Chem.* **280**:19472-19479). BIRB 796 también daña la fosforilación de MAPK o JNK p38 por MKK6 o MKK4 cinasa corriente arriba. Los autores discuten la posibilidad de que el cambio conformacional provocado
 15 por la unión del inhibidor a la MAPK puede afectar la estructura tanto del sitio de fosforilación como del sitio de acoplamiento para el activador corriente arriba, dañando la fosforilación de MAPK o JNK p38.

Se cree que MAP cinasa p38 juega un papel de mediador en muchas de las trayectorias de señalización que intervienen en el inicio y
 20 mantenimiento de inflamación persistente, crónica en enfermedades humanas, por ejemplo, asma severo y EPOC. En la actualidad existe abundante literatura que demuestra que la MAP cinasa p38 es activada por una gama de citocinas pro-inflamatorias y que su activación da como resultado la elaboración y la liberación de más citocinas pro-inflamatorias.
 25 De hecho, los datos de algunos estudios clínicos demuestran cambios benéficos en la actividad de la enfermedad en los pacientes durante el tratamiento con inhibidores de MAP cinasa p38. Por ejemplo Smith, S. J. (2006) *Br. J. Pharmacol.* 149:393-404 describe el efecto inhibitor de los

inhibidores de MAP cinasa p38 en la liberación de citocina de macrófagos humanos. Se propone el uso de inhibidores de MAP cinasa p38 en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los inhibidores de molécula pequeña dirigidos a MAPK α/β p38 han demostrado

5 ser efectivos para reducir varios parámetros de inflamación en células y tejidos obtenidos de pacientes con EPOC, quienes generalmente son insensibles a corticoesteroides, (Smith, S. J. (2006) *Br. J. Pharmacol.* 149:393-404) y modelos de animales *in vivo* (Underwood, D. C. *et al.* (2000) 279:895-902; Nath, P. *et al.* (2006) *Eur. J. Pharmacol.* 544:160-

10 167). Irusen y colegas también sugirieron la posibilidad de participación de MAPK α/β p38 en insensibilidad a corticoesteroides por medio de la reducción de la afinidad de unión del receptor de glucocorticoides (GR) en los núcleos (Irusen, E. *et al.*, (2002) *J. Allergy Clin. Immunol.*, 109:649-657). La experiencia clínica con una gama de inhibidores de la MAP cinasa

15 p38 , incluyendo AMG548, BIRB 796, VX702, SCIO469 y SCIO323 se describe en Lee *et al.* (2005) *Current Med. Chem.* 12,:2979-2994.

EPOC es una condición en la cual se ha reportado que la inflamación subyacente es sustancialmente resistente a los efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides inhalados. En consecuencia, una

20 estrategia eficaz para el tratamiento de EPOC puede muy bien ser el desarrollo de una intervención que tenga efectos anti-inflamatorios inherentes y que sea capaz de aumentar la sensibilidad de los tejidos pulmonares de los pacientes con EPOC a los corticoesteroides inhalados. La reciente publicación de Mercado *et al* (2007; *American Thoracic Society*

25 *Abstract A56*) demuestra que gamma p38 de silenciamiento tiene el potencial de restablecer la sensibilidad a corticoesteroides.

Sin embargo, el principal obstáculo que impide la definición y explotación de utilidades potenciales de los inhibidores de MAP cinasa

p38 en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas humanas ha sido la toxicidad observada en los pacientes. Esto ha sido lo suficientemente grave para dar lugar al retiro del desarrollo clínico de muchos de los compuestos desarrollados.

5 Los compuestos desarrollados hasta la fecha han sido por lo general destinados a la administración oral. Esta estrategia implica la optimización de compuestos que logran su duración de acción por medio de un perfil farmacocinético adecuado. Esto asegura que haya una concentración suficiente de fármaco establecida y mantenida después y
10 entre las dosis para proporcionar un beneficio clínico. La consecuencia inevitable de este enfoque es que todos los tejidos del cuerpo, especialmente el hígado y el intestino, pueden estar expuestos a concentraciones terapéuticamente activas del fármaco, ya sea o no que se vean afectados de manera adversa por la enfermedad que se trata.

15 Una estrategia alternativa consiste en diseñar los enfoques de tratamiento en los que se dosifica el fármaco directamente en el órgano inflamado (terapia tópica). Si bien este enfoque no es adecuado para el tratamiento de todas las enfermedades inflamatorias crónicas, éste ha sido ampliamente explotado en enfermedades pulmonares (asma, EPOC),
20 enfermedades de la piel (dermatitis atópica y psoriasis), enfermedades nasales (rinitis alérgica) y enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerativa).

En la terapia tópica, la eficacia se puede lograr ya sea (i) asegurando que el fármaco tenga una duración sostenida de acción y se
25 mantenga en el órgano relevante para reducir al mínimo los riesgos de toxicidad sistémica o (ii) produciendo una formulación que genere un "depósito" del fármaco activo que está disponible para mantener los efectos deseados del fármaco. El enfoque (i) se ejemplifica por el fármaco

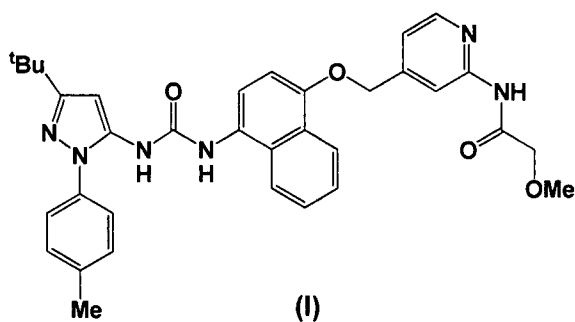
17

anticolinérgico tiotropio (Spiriva), que se administra por vía tópica al pulmón como un tratamiento para la EPOC, y que tiene una afinidad excepcionalmente alta para su receptor objetivo que resulta en un índice muy lento y una duración sostenida consecuente de acción.

- 5 Sigue habiendo la necesidad de identificar y desarrollar nuevos compuestos como inhibidores de MAP cinasa p38 que tengan potencial terapéutico mejorado, en particular que sean más eficaces, de acción más prolongada y/o menos tóxicos. Uno objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que inhiban la MAP cinasa p38 con
- 10 cierta especificidad de sub-tipo, que muestren un buen potencial anti-inflamatorio.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 15 De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



20

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros de los mismos.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra el tiempo de pre-dosis contra el número de neutrófilos en BALF para el compuesto de la fórmula (I) en la prueba de
5 acumulación de neutrófilos inducida por LPS.

La Figura 2 muestra el tiempo de pre-dosis contra el % de inhibición de neutrofilia para el compuesto de la fórmula (I) en la prueba de acumulación de neutrófilos inducida por LPS.

La Figura 3 muestra los efectos de la dosis para el
10 compuesto de la fórmula (I) en los números de los macrófagos activados en BAL de ratones expuestos al humo del cigarro.

La Figura 4 muestra los efectos de la dosis para el compuesto de la fórmula (I) en números de neutrófilos en BAL de ratones expuestos al humo del cigarro.

15 La Figura 5 muestra el efecto del compuesto de la fórmula (I) en la función pulmonar de conejillos de indias inoculados con para-influenza, sensibilizados con ovalbúmina desafiados con ovalbúmina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20

Ejemplos de sales del compuesto (I) incluyen sales de adición de ácido de los ácidos de minerales fuertes, tales como las sales de HCl y HBr y sales de adición de ácidos orgánicos fuertes, tales como una sal de ácido metansulfónico.

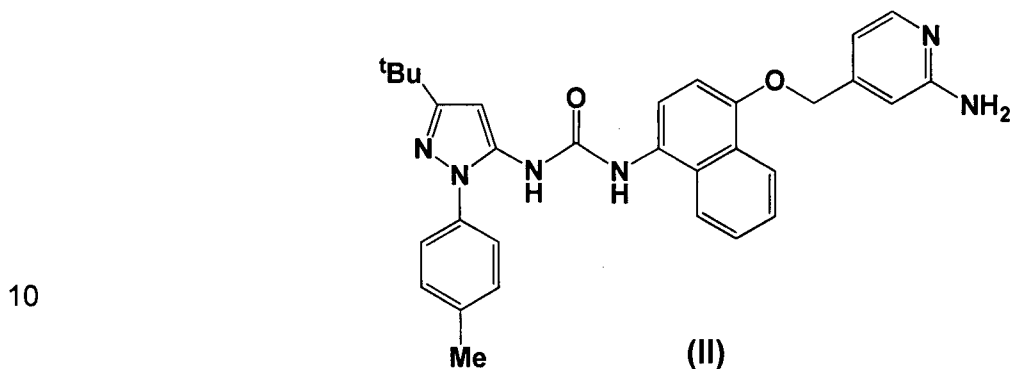
25

La descripción de la presente se extiende también a solvatos de los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

La descripción también se extiende a los compuestos de fórmula (I) en donde el átomo especificado en la fórmula es un isótopo

presente de manera natural o no natural. En una modalidad, el isótopo es un isótopo estable. De este modo, los compuestos de la descripción incluyen, por ejemplo, compuestos que contienen deuterio y similares.

Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II):



con un compuesto de fórmula (III):



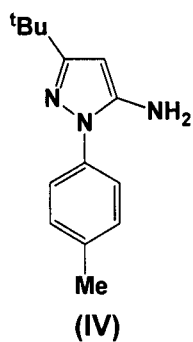
en donde LG₁ representa un grupo saliente (por ejemplo, cloro).

La reacción se lleva a cabo adecuadamente en presencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina). La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente aprótico o mezcla de solvente, por ejemplo, DCM y DMF.

Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula (IV):

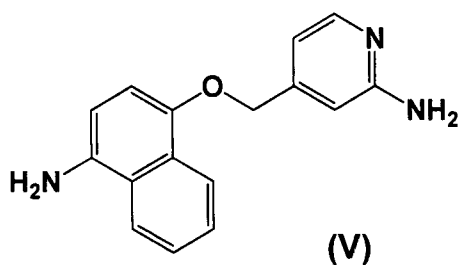
25

5



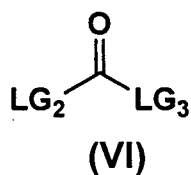
con un compuesto de fórmula (V):

10



y un compuesto de fórmula (VI):

15

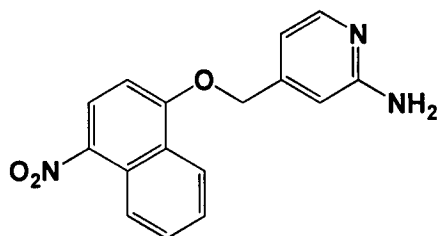


en donde LG_2 y LG_3 cada uno representa independientemente grupos salientes (por ejemplo, LG_2 y LG_3 ambos representan imidazolilo).

La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente aprótico (por ejemplo, diclorometano).

Un compuesto de fórmula (V) se puede preparar por medio de la reducción de un compuesto de la fórmula (VII)

25

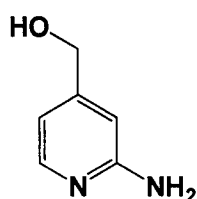


(VII)

por ejemplo por medio de hidrogenación en presencia de un catalizador tal como platino soportado sobre carbono.

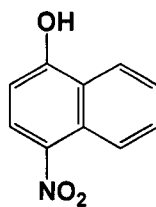
La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente prótico polar (por ejemplo, metanol y ácido acético 1:1).

Un compuesto de fórmula (VII) se puede preparar por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula (VIII)



(VIII)

con un compuesto de fórmula (IX):



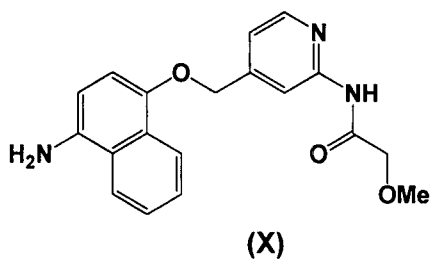
(IX)

bajo condiciones de Mitsunobu, tal como en presencia de trifenilfosfina y diisopropilazodicarboxilato.

La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente aprótico polar (por ejemplo, tetrahidrofurano).

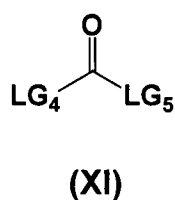
Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) se puede preparar por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula (X):

5



10

con un compuesto de fórmula (IV) definido anteriormente y un compuesto de fórmula (XI):



15

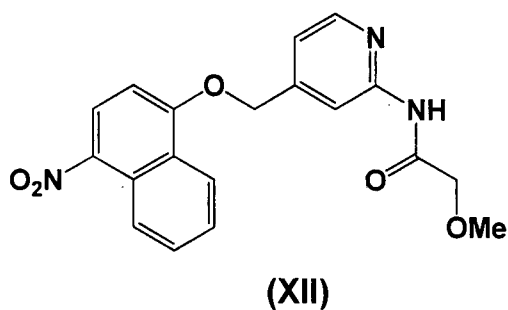
en donde LG_4 y LG_5 cada uno representa independientemente grupos salientes (por ejemplo, LG_4 y LG_5 ambos representan imidazolilo).

La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente aprótico polar.

20

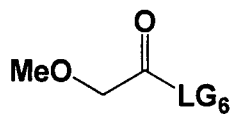
Un compuesto de fórmula (X) se puede preparar por medio de la reducción de un compuesto de la fórmula (XII)

25



por ejemplo por medio de hidrogenación en presencia de un catalizador tal como platino soportado sobre carbono.

Un compuesto de fórmula (XII) se puede preparar por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula (XIII):



5

(XIII)

en donde LG_6 representa un grupo saliente (por ejemplo, cloro)

y un compuesto de fórmula (VII) definido anteriormente.

10

La reacción se lleva a cabo adecuadamente en presencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina). La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente polar, por ejemplo, una mezcla de DCM y DMF.

Los compuestos de las fórmulas (III), (IV), (VI), (VIII), (IX), (XI) y (XIII) son compuestos comercialmente disponibles o son conocidos y pueden prepararse por métodos convencionales. Véase por ejemplo Regan, J. *et al.*; *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 4676-4686, WO00/043384, WO2007/087448 y WO2007/089512.

Si se desea o es necesario, los compuestos intermediarios pueden estar protegidos por el uso de grupos protectores convencionales. Los grupos protectores y los medios para su eliminación se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", por Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons Inc, 4^a Ed. Rev., 2006, ISBN-10: 0471697540.

25

Los intermediarios novedosos se reclaman como un aspecto de la invención.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) opcionalmente

en combinación con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Los diluyentes y portadores pueden incluir aquellos adecuados para la administración parenteral, oral, tópica, a través de la
5 mucosa y rectal.

Como se mencionó anteriormente, dichas composiciones pueden prepararse, por ejemplo, para administración parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intra-articular o peri-articulares, en particular en forma de soluciones líquidas o suspensiones; para
10 administración oral, en particular en forma de tabletas o cápsulas; para administración tópica, por ejemplo, administración pulmonar o intranasal, en particular en forma de polvos, gotas nasales o aerosoles y administración transdérmica; para administración a través de la mucosa, por ejemplo, administración bucal, sublingual o vaginal, y para
15 administración rectal, por ejemplo, en forma de supositorio.

Las composiciones pueden ser convenientemente administradas en forma de dosis unitarias y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th
20 ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985). Las formulaciones para la administración parenteral pueden contener como excipientes agua estéril o solución salina, alquilen glicoles tales como propilenglicol, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal, naftalenos hidrogenados y similares. Las formulaciones para la
25 administración nasal pueden ser sólidas y pueden contener excipientes, por ejemplo, lactosa o dextrano, o pueden ser soluciones acuosas u oleosas para su uso en forma de gotas nasales o aspersion medida. Para

25

la administración bucal los excipientes típicos incluyen azúcares, estearato de calcio, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado, y similares.

Las composiciones para administración oral pueden comprender uno o más portadores y/o excipientes fisiológicamente compatibles y pueden estar en forma sólida o líquida. Las tabletas y cápsulas se pueden preparar con agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; llenadores tales como lactosa, sacarosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes, tales como estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, o sílice, y agentes tensoactivos, tales como lauril sulfato de sodio. Las composiciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de azúcar, gelatina, carboximetilcelulosa, o grasas comestibles; agentes emulsionantes tales como lecitina o acacia; aceites vegetales tales como aceite de almendras, aceite de coco, aceite de hígado de bacalao o aceite de cacahuete; conservadores tales como hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT). Las composiciones líquidas pueden encapsularse en, por ejemplo, gelatina para proporcionar una forma de dosificación unitaria.

Las formas de dosificación orales sólidas incluyen tabletas, cápsulas de cubierta dura de dos piezas y cápsulas de gelatina elástica blanda (SEG).

Una formulación de cubierta seca típicamente comprende una concentración de alrededor de 40% a 60% de gelatina, una concentración de alrededor de 20% a 30% de plastificante (tal como glicerina, sorbitol o propilenglicol) y una concentración de alrededor de 30% a 40% de agua. Otros materiales tales como conservadores, colorantes, opacificantes y saborizantes también pueden estar presentes.

El material de relleno líquido comprende un fármaco sólido que se disolvió, solubilizó o dispersó (con agentes de suspensión tales como cera de abejas, aceite de ricino hidrogenado o polietilenglicol 4000) o un fármaco líquido en los vehículos o combinaciones de vehículos, tales como aceite mineral, aceites vegetales, triglicéridos, glicoles, polioles y agentes activos de superficie.

Convenientemente, el compuesto de fórmula (I) se administra por vía tópica en el pulmón. Por lo tanto, se proporciona de acuerdo con la invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o portadores tópicamente aceptables. La administración tópica en el pulmón se puede lograr mediante el uso de una formulación en aerosol. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente el ingrediente activo suspendido o disuelto en un propulsor adecuado en aerosol, tal como clorofluorocarbono (CFC) o hidrofluorocarbono (HFC). Los propulsores de CFC adecuados incluyen tricloromonofluorometano (propulsor 11), diclorotetrafluorometano (propulsor 114), y diclorodifluorometano (propulsor 12). Los propulsores de HFC adecuados incluyen tetrafluoroetano (HFC-134a) y heptafluoropropano (HFC-227). El propulsor normalmente comprende 40% a 99.5% por ejemplo, 40% a 90% en peso de la composición total para inhalación. La formulación puede comprender excipientes incluyendo co-solventes (por ejemplo, etanol) y agentes tensoactivos (por ejemplo, lecitina, trioleato de sorbitán y similares). Las formulaciones en aerosol son envasadas en botes y una dosis adecuada se suministra por medio de una válvula de medición (por ejemplo, que se suministra por Bepak, Valois o 3M).

La administración tópica en el pulmón también se puede lograr mediante el uso de una formulación no presurizada tal como una

solución acuosa o suspensión. Esto puede ser administrado por medio de un nebulizador. La administración tópica en el pulmón también se puede lograr mediante el uso de una formulación en polvo seco. Una formulación en polvo seco tendrá el compuesto de fórmula (I) en forma finamente dividida, por lo general con un diámetro de masa media (MMAD, por sus siglas en inglés) de 1-10 micras. La formulación tendrá típicamente un diluyente típicamente aceptable tal como lactosa, por lo general de un tamaño de partícula grande, por ejemplo, un diámetro de masa media (MMAD) de 100um o más. Sistemas de suministro de polvo seco
5
ejemplares incluyen SPINHALER, DISKHALER, TURBOHALER, DISKUS y
10
CLICKHALER.

Los compuestos de fórmula (I) están destinados a tener una actividad terapéutica. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso como medicamento.

15
Los compuestos de fórmula (I) se espera que sean útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios como EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), asma, asma infantil, fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, especialmente el asma, bronquitis crónica y EPOC.

20
También se espera que los compuestos de fórmula (I) sean útiles en el tratamiento de ciertas condiciones que pueden tratarse con la terapia tópica o local, incluyendo conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, psoriasis, colitis ulcerativa, articulaciones inflamadas secundarias a la artritis reumatoide u
25
osteoartritis.

También se espera que los compuestos de fórmula (I) sean útiles en el tratamiento de otras condiciones incluyendo artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores

incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinomas colorrectales y melanoma maligno.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de las
5 condiciones mencionadas anteriormente, por ejemplo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto a un paciente que lo necesite.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento
10 para el tratamiento de las condiciones antes mencionadas.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de tratamiento de las condiciones arriba mencionadas, que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo.

15 La descripción también se extiende al uso de composiciones/formulaciones farmacéuticas en el tratamiento de una o más de dichas condiciones.

La palabra "tratamiento" pretende abarcar la profilaxis como también el tratamiento terapéutico.

20 Un compuesto de fórmula (I) también se puede administrar en combinación con uno o más ingredientes activos, por ejemplo, ingredientes activos adecuados para el tratamiento de las condiciones antes mencionadas. Por ejemplo, las posibles combinaciones para el tratamiento de trastornos respiratorios incluyen combinaciones con esteroides (por
25 ejemplo, budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona, furoato de fluticasona), beta agonistas (por ejemplo, terbutalina, salbutamol, salmeterol, formoterol) y/o xantinas (por ejemplo, teofilina).

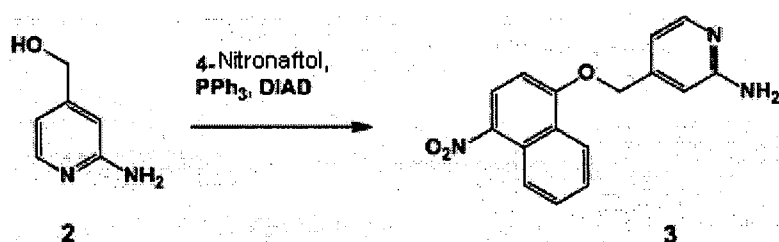
EJEMPLOSEJEMPLO 1

N-[4-({4-[3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido]naftalen-1-iloxi}metil)piridin-2-il]-2-metoxiacetamida (1)

5

2-Amino-4-[(4-nitronaftalen-1-iloxi)metil]piridina (3)

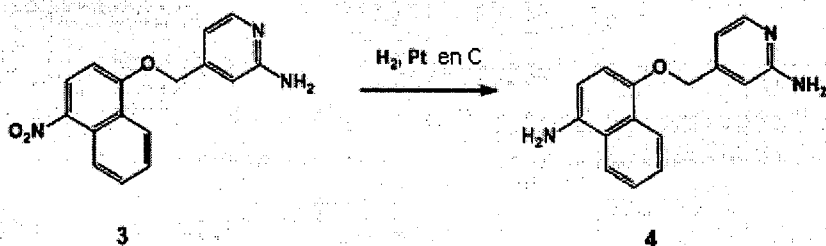
10



A una solución de 4-nitronaftol (5.17 g, 27.3 mmol), trifenilfosfina (10.75 g, 41.0 mmol) y 2-aminopiridin-4-metanol (2) (5.09 g, 41.0 mmol) en THF (50 mL) se le agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (8.07 mL, 41.0 mmol) a -15°C. La mezcla se agitó durante la noche a TA y los volátiles se removieron *al vacío*. El producto crudo se trituró de EtOAc (150 ml), se separó por filtración y se lavó con EtOAc (100 ml). Una segunda trituración de MeOH (100 mL) dio 2-amino-4-[(4-nitronaftalen-1-iloxi)metil]piridina (3) (4.54 g, 56%) como un sólido amarillo: m/z 296 ($M+H$)⁺ (ES^+).

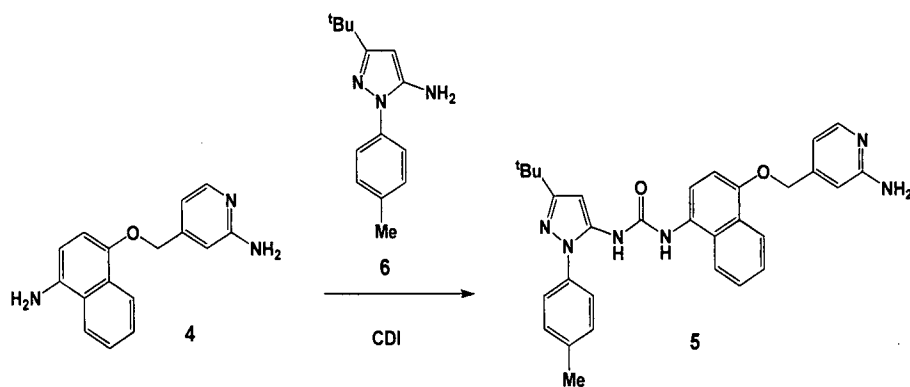
2-Amino-4-[(4-aminonaftalen-1-iloxi)metil]piridina (4)

25



Una solución de 2-Amino-4-[(4-nitronaftalen-1-iloxi)metil]piridina (**3**) (4.50 g, 15.24 mmol) en metanol (200 mL) y ácido acético enfriado (200 mL) se pasaron a través de un reactor de flujo Thales "H-cube" (2 mL.min⁻¹, 40°C, 55 mm 10% Pt/C Cat-Cart®, H₂ completo) y los volátiles se removieron *al vacío*. El producto bruto se somete a captura y liberación de SCX eluyendo con 1% de amoniaco en solución de MeOH y se eliminó el solvente *al vacío* para dar 2-amino-4-[(4-aminonaftalen-1-iloxi)metil]piridina (**4**) (3.82g, 94%) como un sólido malva: m/z 266 (M + H)⁺ (ES⁺).

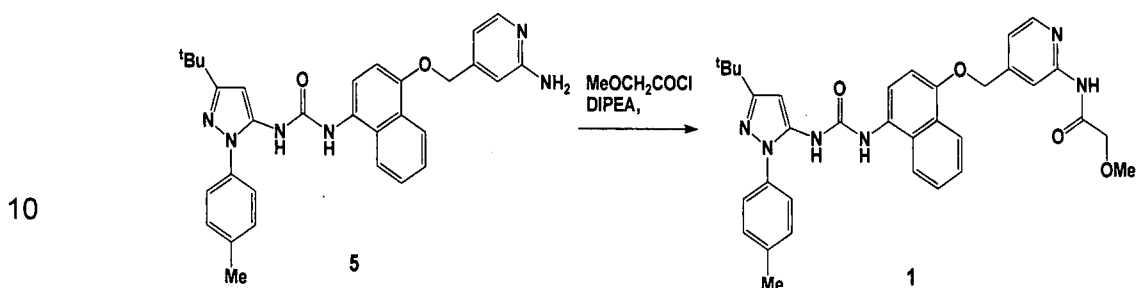
1-{4-[(2-Aminopiridin-4-il)metoxi]naftalen-1-il}-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (**5**)



A una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (4.18 g, 25.80 mmol) en DCM (15 mL) se añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una solución de 3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-amina (**6**) (5.91g, 25.80 mmol) en DCM (15 mL) al paso de 40 min. La solución resultante se agitó a TA durante 1 hora y luego se añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno a una solución de 2-amino-4-[(4-aminonaftalen-1-iloxi)metil]piridina (**4**) (3.80 g, 12.89 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y los volátiles se removieron *al vacío*. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage 120 g), eluyendo con 0 a 6% de MeOH en DCM para

dar 1-{4-[(2-aminopiridin-4-il)metoxi]naftalen-1-il}-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (5) (4.27 g, 63%): m/z 521 ($M+H$)⁺ (ES⁺).

N-[4-({4-[3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido]naftalen-1-iloxi}metil)piridin-2-il]-2-metoxiacetamida (1)



A una solución de 1-{4-[(2-aminopiridin-4-il)metoxi]naftalen-1-il}-3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)urea (5) (526 mg, 0.96 mmol) y
 15 DIPEA (184 μ L, 1.06 mmol) en una mezcla de DCM y DMF (10:1, 11 mL) se agregó cloruro de metoxiacetilo (92 μ L, 1.01 mmol). Después de 1 hora a TA alícuotas adicionales de DIPEA (184 μ L, 1.06 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (92 μ L, 1.01 mmol) se agregaron de forma secuencial y se continuó agitando durante 1 h. Una solución de 1% de amoníaco en MeOH
 20 (40 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se concentró *al vacío*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (Biotage 40 g); eluyendo con 0 a 6% MeOH en DCM para proporcionar *N*-[4-({4-[3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido]naftalen-1-iloxi}metil)piridin-2-il]-2-metoxiacetamida (1) (286 mg,
 25 49%): m/z 593 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.32 (3 H, s), 4.08 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.35 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s) y 10.02 (1H, s).

Pruebas biológicas

Pruebas in vitro

5

Enzima		Células U937 diferenciadas Liberación de TNFα inducida por LPS		Células THP1 Liberación de TNFα inducida por LPS
IC ₅₀ (nM)		IC ₅₀ (nM)	Ensayo MTT	IC ₅₀ (nM)
Subtipo alfa ¹	Subtipo gama		4, 24 h (10 ug/ml)	
5.3	402	0.88	Negativo ²	2.3

10

* 1: ensayo celular p38 MAPK alfa mediante detección de la fosforilación de MAPKAP-K2

2: ningún efecto tóxico significativo observado en el ensayo MTT

15

La siguiente es una descripción de estos ensayos:

Ensayo de inhibición de enzimas

La actividad inhibidora de enzimas del compuesto fue determinada por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) usando péptidos sintéticos marcados fluoróforos tanto donadores como aceptores (Z-LYTE, Invitrogen). En resumen, p38 MAPK gama fosforilado y recombinante (MAPK12 :Millipore) fue eluido en regulador de pH HEPES, mezclado con el compuesto a concentraciones finales deseadas y se incubó durante dos horas a temperatura ambiente. El péptido FRET (2 uM) y ATP (100 uM) después fueron agregados a la mezcla de enzima/compuesto y se incubaron durante una hora. Se añadió un reactivo de desarrollo (proteasa) durante una hora antes de la detección

en un lector de microplaca de fluorescencia. La proteasa específica del sitio sólo escinde al péptido no fosforilado y elimina la señal de FRET. Los niveles de fosforilación de cada reacción fueron calculados usando la relación de emisión de cumarina (donador) sobre emisión de fluoresceína (aceptor) con altas relaciones indicando una alta fosforilación y bajas relaciones, bajos niveles de fosforilación. El porcentaje de inhibición de cada reacción se calculó con relación al control no inhibido, y después se calculó el 50% de concentración inhibidora (valor IC₅₀) a partir de la curva de concentración-respuesta.

10 Para p38 MAPK alfa (MAPK14: Invitrogen), se evaluó la actividad enzimática en forma indirecta determinando la activación/fosforilación de la molécula corriente abajo, MAPKAP-K2. La proteína p38 MAPK α fue mezclada con su objetivo inactivo MAPKAP-K2 (Invitrogen) y el compuesto durante dos horas a temperatura ambiente. El

15 péptido FRET (2 μ M), que es un objetivo de fosforilación para MAPKAP-K2, y ATP (10 μ M) después fueron agregados a la mezcla de enzimas/compuesto y se incubó durante una hora. Después se agregó un reactivo de desarrollo y la mezcla se incubó durante una hora antes de la detección por fluorescencia completando el protocolo de ensayo.

20 Liberación de TNF alfa inducida por LPS: potencia

Células U937, línea celular monocítica humana, fueron diferenciadas a células tipo macrófago por incubación con acetato de forbol miristato (PMA; 100 ng/ml) durante 48 a 72 horas. Cuando era apropiado, las células fueron pre incubadas con concentraciones finales del compuesto durante 2

25 horas. Después las células fueron estimuladas con 0.1 μ g/ml de LPS (de E. Coli: O111:B4, Sigma) durante 4 hrs., y el sobrenadante se recogió para la determinación de la concentración de TNF α por medio de ELISA sándwich (sistemas Duo-set, R&D). También se utilizó la línea celular THP-1 humana

monocítica para este ensayo. Células THP-1 fueron estimuladas con 1 ug/ml de LPS (de E. Coli: O111:B4, Sigma) durante 4 hrs., y el sobrenadante se recogió para la determinación de la concentración de $\text{TNF}\alpha$. Se calculó el porcentaje de inhibición de la producción de $\text{TNF}\alpha$ a cada concentración del compuesto de prueba por la comparación con control de vehículo, y se determinó el valor del 50% de concentración inhibidora (IC_{50}) a partir de la curva resultante de concentración-respuesta.

Ensayo MTT

Células U937 diferenciadas fueron preincubadas con el compuesto durante 4 hrs. en 5% FCS o 10% FCS durante 24 y 72 hrs. El sobrenadante fue reemplazado con 200ul de un nuevo medio y se agregó 10 ul de la solución principal de MTT (5 mg/ml) a cada pozo. Después de 1 hr. de incubación se removió el medio, se agregó 200 ul de DMSO a cada pozo y las placas fueron agitadas ligeramente durante 1 hora antes de leer la absorbancia a 550nm.

La pérdida de porcentaje de la viabilidad celular fue calculada para cada pozo con relación al vehículo (0.5% DMSO)-tratamiento. En consecuencia se tabula un aumento aparente en la viabilidad celular para el tratamiento con fármaco con relación al vehículo como un porcentaje negativo.

Pruebas *in vivo*

Neutrofilia inducida por LPS en el ratón

Ratones no sometidos a ayuno fueron dosificados por ruta intra traqueal con vehículo o la sustancia de prueba en los puntos de tiempo ("pre-dosis") indicados con respecto al inicio del tratamiento de LPS. En $T = 0$, se colocaron ratones en una cámara de exposición y fueron expuestos a LPS. Ocho horas después de la estimulación con LPS,

los animales fueron anestesiados ligeramente, se colocó una cánula en la tráquea y se les extrajo BALF por infusión y extracción de 1 ml de PBS en los pulmones vía un catéter traqueal. Se midieron conteos de células blancas totales y diferenciales en las muestras de BALF utilizando un hemocitómetro de Neubaur. Se prepararon frotis de citospina de las muestras de BALF por centrifugado a 200 rpm durante 5 mins. a temperatura ambiente y se tiñeron usando un sistema de tinción de DiffQuik (Dade Behring). Las células fueron contadas usando microscopía de inmersión en aceite.

Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2. Los datos para los números de neutrófilo se reportan como el número total y diferencial (sustancia de prueba con relación al vehículo) de células por ml de BALF, promedio $\pm$ S.E.M. (n=8).

Modelo de humo de cigarrillo

Ratones A/J (machos, 5 semanas de edad) fueron expuestos a humo de cigarrillo /4% de humo de cigarrillo, eluido con aire comprimido) durante 30 min/día durante 11 días utilizando el Sistema de Experimento con la Inhalación de Humo de Tabaco para animales pequeños (Modelo SIS-CS; Sibata Scientific Technology, Tokio, Japón). Se les proporcionaron sustancias por vía intra nasal (35 μ l de una solución en 50% DMSO/PBS) y terapéuticamente dos veces al día durante 3 días después de la exposición final al humo de cigarrillo. Doce horas después de la última dosificación los animales fueron anestesiados, se les colocó una cánula en la tráquea y se recogió el fluido de lavado broncoalveolar (BALF). Se determinaron los números de macrófagos y neutrófilos alveolares por el análisis de FACS (EPICS® ALTRA II, Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA) utilizando

el anticuerpo MOMA2 antirratón (macrófago) o el anticuerpo 7/4 antirratón (neutrófilo).

Los resultados se muestran en la figura 3 para macrófagos alveolares activados y en la figura 4 para neutrófilos. Los datos para los
 5 números de célula se muestran como el promedio $\pm$ SEM. El modelo de humo de cigarrillo que se utilizó para este estudio se reporta como un sistema refractario corticoesteroide, (Medicherla S. et al., (2008); J. Pharmacol. Exp. Ther. 324(3):921-9) y se confirmó que el propionato de fluticasona no inhibía la acumulación ni de neutrófilo ni de macrófagos en
 10 las vías respiratorias a 50 μ g/ml (35 μ l, bid, en), la misma dosis que produjo >80% de inhibición de la acumulación de neutrófilo inducida por LPS.

En la figura 3:

###Diferencia significativa entre la exposición al aire y la
 15 exposición al humo de cigarrillo.

*** $P < 0.001$ vs. control de humo de cigarrillo (CS) (ANNOVA, comparación múltiple de Dunnett), n=6-11

En la figura 4:

###Diferencia significativa entre la exposición al aire y la
 20 exposición al humo de cigarrillo.

*** $P < 0.05$ ó $P < 0.001$ vs. control de humo de cigarrillo (CS) (ANNOVA, comparación múltiple de Dunnett), n=6-11

Estimulación con ovalbúmina/modelo de infección con
 25 parainfluenza

(modelo *in vivo* para resistencia a esteroide)

Conejillos de indias Dunkin-Hartley machos (300-350 g, n=6 / grupo) fueron sensibilizados con 100 μ g de ovalbúmina (OVA) + 100 mg

$\text{Al}_2(\text{OH})_3$ en 1ml de solución salina normal (i.p.) en los días 2 y 6. Se instilaron por vía nasal el virus de parainfluenza (PIV-3; 10^6 unidades infecciosas) o medio sin virus en los días 11 y 12. Los animales fueron tratados con propionato de fluticasona nebulizado en una dosis de 1.5 mg al día. Estudios iniciales establecieron que esta dosis de propionato de fluticasona inhibió los cambios en la función del pulmón mediados por ovalbúmina en animales sensibilizados tratados con un medio PIV3. El ejemplo 1 (4.5 mg al día) o el vehículo (DMSO:etanol:sol. salina, 30:30:40%) de los días 10-15. Todos los animales fueron estimulados durante 1 hr. con OVA nebulizado (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) el día 15 y se hicieron mediciones repetidas de la conductancia específica de las vías respiratorias (sG_{aw}) durante un período de 24 hrs. utilizando pletismografía de todo el cuerpo. Las mediciones de sG_{aw} después de la estimulación con OVA se grafican como el % de cambio desde la línea de base. Véase la figura 5.

La figura 5

Los datos se muestran como el promedio de 6 observaciones; (●) PIV3 + tratamiento con vehiculo; (■) PIV3 + tratamiento con propionato de fluticasona; (▲) PIV3 + tratamiento del ejemplo 1

Sumario

Los estudios biológicos *in vitro* demuestran que el compuesto de la fórmula (I) es un potente inhibidor de los subtipos alfa y gama de p38 MAP quinasa con buena eficiencia en un modelo *in vitro* de la actividad anti inflamatoria (Liberación de TNFalfa inducida por LPS a partir de células U937 diferenciadas y células THP-1). A partir de los resultados de MTT se

puede concluir que el compuesto no exhibe una toxicidad celular importante en las concentraciones utilizadas.

Los estudios biológicos *in vivo* demuestran que el compuesto de la fórmula (I) es efectivo en la inhibición de la acumulación de neutrófilos inducida por LPS en un modelo animal, con una larga duración del efecto, como lo demuestra la significativa inhibición incluso 12 o más horas pre-dosificación. Además, se demostró que el compuesto de la fórmula (I) es efectivo en dos modelos *in vivo* de inflamación resistente a esteroides.

10 En la especificación y las siguientes reivindicaciones, a menos que el contexto indique otra cosa, la palabra "comprende" y variaciones como "que comprende" o "comprendiendo" deberán considerarse como implicando la inclusión de un entero establecido, paso, grupo de enteros o grupo de pasos, pero no la exclusión de cualquier otro
15 entero, paso, grupo de enteros o grupo de pasos.

Todas las patentes y solicitudes de patente aquí mencionadas están incorporadas como referencia en su totalidad.

La solicitud de la cual forman parte esta descripción y reivindicaciones se puede usar como una base para prioridad con respecto
20 a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de dicha solicitud posterior se pueden referir a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente. Pueden tener la forma de un producto, composición, procedimiento, o las reivindicaciones de uso pueden incluir, como ejemplo y sin limitación, las reivindicaciones.

Abreviaciones:

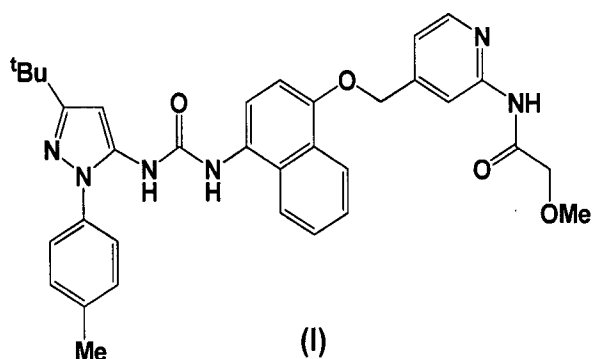
	Ac	acilo
	ATP	adenosin-5'-trifosfato
	BALF	fluido de lavado broncoalveolar
5	BSA	albúmina sérica bovina
	CatCart®	cartucho catalítico (nombre comercial)
	CDI	carbonildiimidazol
	DCM	diclorometano
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
10	DMF	dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
15	DIPEA	<i>N</i> -etil- <i>N</i> -isopropilpropan-2-amina
	Et	etilo
	FCS	suero fetal de ternera
	h	hora(s)
	HRP	peroxidasa de rábano
20	JNK	cinasa N-terminal de c-Jun
	MAPK	proteína cinasa activada por proteína de mitógeno
	Me	metilo
	PBS	solución salina regulada de fosfato
25	PPh ₃	trifenilfosfina
	TA	temperatura ambiente
	SCX	intercambio catiónico soportado por sólidos
	SDS	dodecil sulfato de sodio

	TFA	Ácido Trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TNF α	factor alfa de necrosis tumoral
	TMB	3.3', 5.5'-tetrametilbenzidina
5	MTT	bromuro de 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):

5



10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros de los mismos.

2.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, en combinación con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

15 3.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, para su uso como un medicamento.

4.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o prevención de una condición seleccionada de: EPOC (incluyendo bronquitis crónica y
20 enfisema), asma, asma infantil, la fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis por contacto, psoriasis, colitis ulcerosa, inflamación de articulaciones secundaria a artritis reumatoide u
25 osteoartritis, artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinoma colorrectal y melanoma maligno.

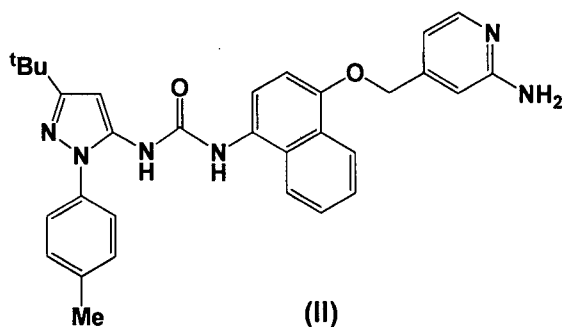
5.- El uso de un compuesto de fórmula (I) como el que se reclama en la reivindicación 1, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una condición seleccionada de EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), asma, asma infantil, la fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis por contacto, psoriasis, colitis ulcerosa, inflamación de articulaciones secundaria a artitis reumatoide u osteoartritis, artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinoma colorrectal y melanoma maligno.

6.- Un método para el tratamiento de una condición seleccionada de: EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), asma, asma infantil, la fibrosis quística, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis alérgica, dermatitis por contacto, psoriasis, colitis ulcerosa, inflamación de articulaciones secundaria a artitis reumatoide u osteoartritis, artritis reumatoide, pancreatitis, caquexia, inhibición del crecimiento y metástasis de tumores incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, carcinoma colorrectal y melanoma maligno, que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como se reclama en la reivindicación 1 o una composición farmacéutica como la que se reclama en la reivindicación 2, por ejemplo, administrando una cantidad terapéuticamente efectiva a un paciente que necesite el mismo.

7.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo

todos los tautómeros del mismo, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II):

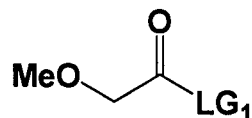
5



(II)

con un compuesto de fórmula (III):

10



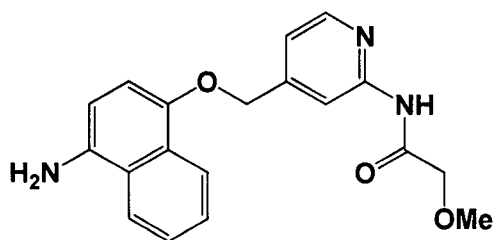
(III)

en donde LG₁ representa un grupo saliente.

15

8.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros del mismo, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (X):

20

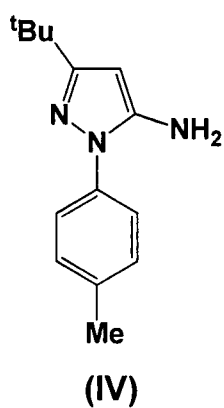


(X)

con un compuesto de fórmula (IV):

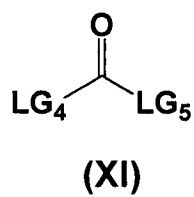
25

5



y un compuesto de fórmula (XI):

10

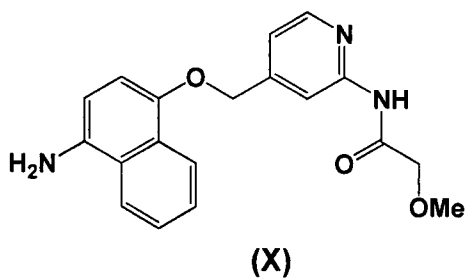


en donde LG_4 y LG_5 cada uno representa independientemente grupos salientes.

15

9.- Un compuesto de fórmula (X):

20



o un derivado protegido del mismo, o una sal del mismo.

FIGURAS

FIGURA 1. Efecto en la acumulación de neutrófilos inducida por LPS
[número de neutrófilos en BAL]

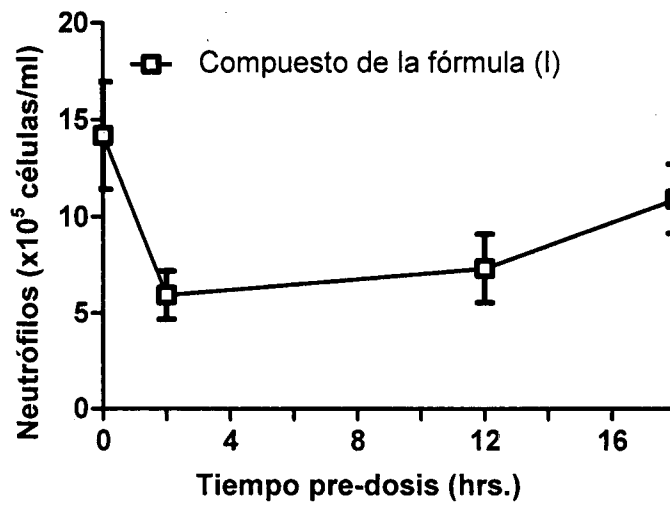


FIGURA 2. Efecto en la acumulación de neutrófilos inducida por LPS
[inhibición %]

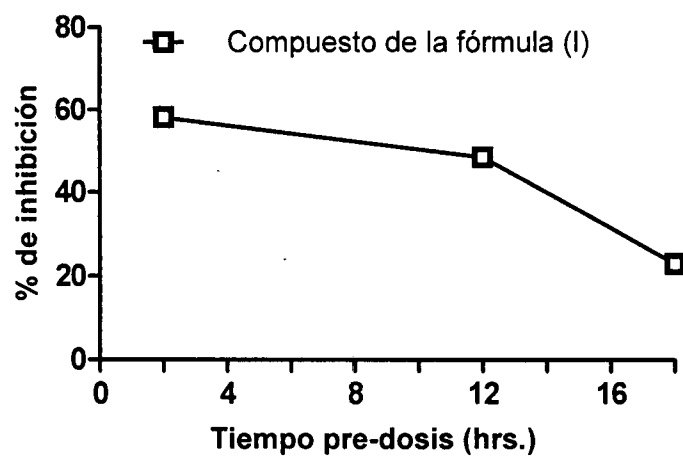


Figura 3: MOMA2* -Acumulación de macrófagos en BALF

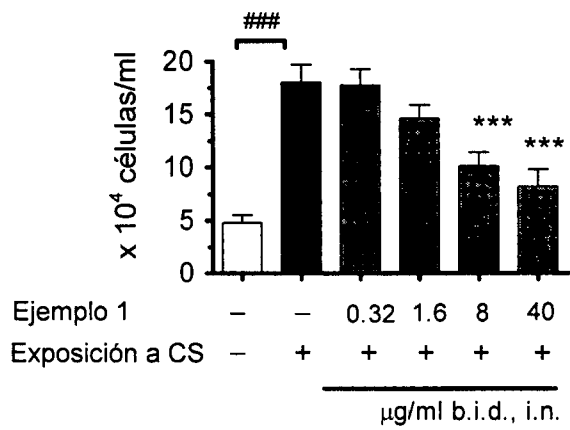


Figura 4: Acumulación de neutrófilos en BALF

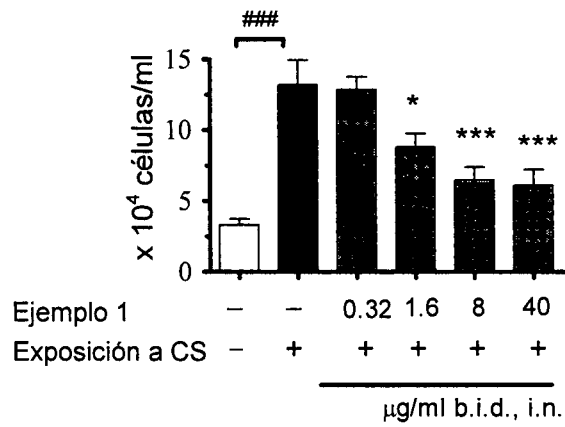
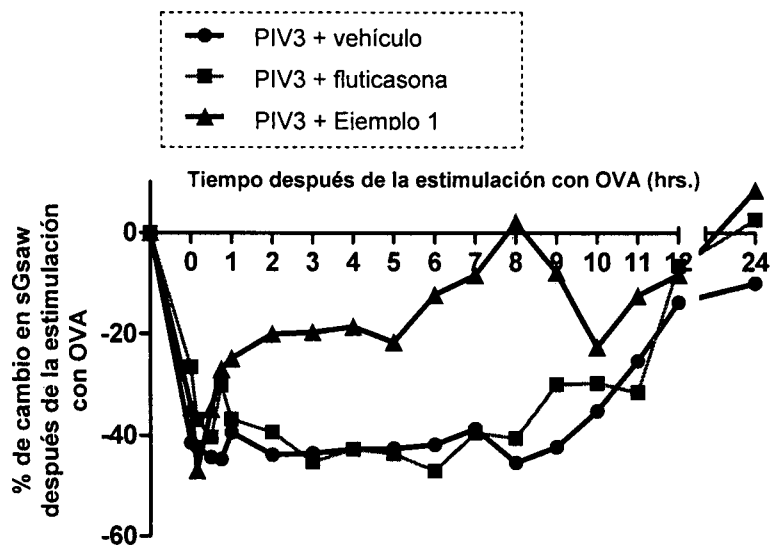


Figura 5





No. 11-037006- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:33:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 47

Art 33 Decisión 486/00

- Incompleta ☐

Art .33 Decisión 486/00, Circular Única

- Incompleta
- ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- Incompleta ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
RESPIVERT LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	11 037006
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/051303
	Fecha inicio fase nacional	02/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	008871

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 el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. 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.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 037006


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

03 JUN. 2011