

## PETITORIO

25

#49  
1Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

02 100317 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación: 02100317 00000000 Folios 49  
Fecha (ORD): 2002-11-05 17:29:51  
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONESFORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE

|                                                          |                                                        |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención | <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad |
| <input type="checkbox"/> Capítulo I                      | <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo II        |

② SOLICITANTE  
(71)

Nombre SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION  
Dirección One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 Estados Unidos de América.  
Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE  
Lugar de Constitución Philadelphia, Estados Unidos de América.  
Teléfono Fax  
E-Mail

## IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐  
CE ☐ Otro ☐  
Cual \_\_\_\_\_  
Número \_\_\_\_\_

③ REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre CARLOS R. OLARTE  
Dirección Avda 82 No 10-62 Piso 6  
Teléfono 634-1500 Fax 376-2211  
E-Mail patents bogota@bakernet.com

## IDENTIFICACION

CC ☒ NIT ☐  
CE ☐ Otro ☐  
Cual \_\_\_\_\_  
Número 79 782 747 Bta TP 74 295

④ INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre 1 KELLY M AUBART 2 SIEGFRIED B CHRISTENSEN IV 3 JACQUES BRIAND, 4 MAXWELL DAVID CUMMINGS  
Dirección (1 2 y 3) 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406 (4) 659 West Valley Road Stafford, Pennsylvania 19087 Estados Unidos de América.  
Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No PCT/US01/14593  
Publicación Internacional No WO 01/85170

Fecha Mayo 4, 2001

Fecha Noviembre 15 2001

⑥ Título (54) INHIBIDORES DE LA PEPTIDO-DESFORMILASA

⑦ Clasificación Internacional (51) A61 K 31 / 495

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Mayo 5, 2000

Octubre 4, 2000

(31) Número de Solicitud

60/201,943

60/238 084

⑨ Comprobante de pago No. 63,150

Fecha 23-08-02

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

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ 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 dibujos)
- ☒ 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
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros      Búsqueda Internacional

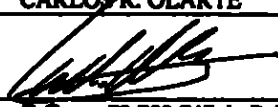
11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE    CARLOS R. OLARTE

FIRMA    

CC    79 782 747 de Btá    TP    74295

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 02 - 63,150  
FECHA SEPTIEMBRE 23 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 02100317 00000000 Folios: 49  
Fecha (HNB) 2002-11-05 17:29 51  
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

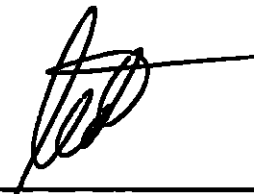
\*\*\*\*\* C O N S I G N A C I O N \*\*\*\*

| DEPOSITANTE          | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No PAGO | FECHA PGO  | Vr PAGO       |
|----------------------|--------------|---------------|-------------|---------|------------|---------------|
| JULIAN ANDRES VARGAS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 3133146 | 23/09/2002 | 38,825,000 00 |

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

| CANT | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1    | 50005-01-01 | SOLICITUDES                        |                |
|      |             | 1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN | 378,000 00     |
|      |             | TOTAL                              | \$ 378,000 00  |

SON TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No \_\_\_\_\_

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

4

## Señores

**E S D**

## Atentamente,

**T P No 20 281**

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO  
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santa Fé de  
Bogotá compareció Maria Elena

Quien exhibió la C C No 1220356

expedida en 1925

y declaró que la firma y huella que aparecen en  
el presente memorial son suyas y que el con-  
tenido del mismo es cierto

Memorial dirigido a Interesado

Santa Fé de Bogotá D C

09 JUL 1977

Firma del Declarante

HUELLA

autoriza la notaria Dña. Guadalupe

DEL CIRCULO DE NOTARIOS

DE COLOMBIA

EL CIRCULO DE  
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D C

MONICA Z BAUTISTA N  
NOTARIA DICE(F)

*Patentes*

*5.*

TRADUCCION OFICIAL No. 372/98 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 5 de mayo de 1998 por la Sra. María Teresa Lara R , c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 2128 del 4 de julio de 1979, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia Certificación notarial suscrita por Deborah Ann Spearman, Notario Público del Estado de Pennsylvania, y legalizaciones subsiguientes.

-----

EL PODER Y LA CERTIFICACION NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLES Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL

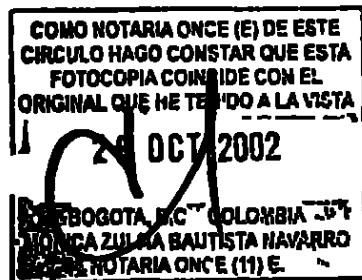
-----

[Sello notarial] SELLO NOTARIAL  
Deborah Ann Spearman, Notario Público  
Mpalidad. de Upper Merion, Condado de Montgomery  
Mi comisión expira el 10 de enero del 2000

-----

ESTADO DE PENNSYLVANIA  
DEPARTAMENTO DE ESTADO

Cert. No. 98-5715



OFICINA DEL SECRETARIO DE ESTADO

Harrisburg, 13 de abril de 1998

PENNSYLVANIA, SS

MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCCION OFICIAL  
RESOLUCION No. 2128  
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

86

Yo, Yvette Kane, Secretario del Estado de Pennsylvania,

CERTIFICO POR EL PRESENTE, Que

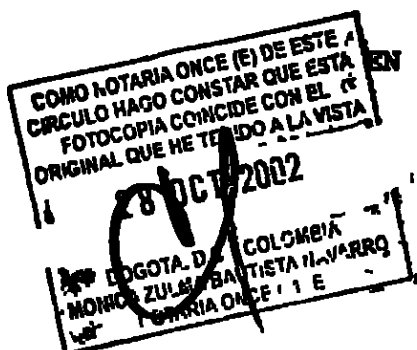
DEBORAH ANN SPEARMAN

cuyo testimonio oficial aparece en el instrumento adjunto, era, en el momento de firmar el mismo, una NOTARIO PUBLICO en funciones en y para el Estado de Pennsylvania, E.U.A , residente en la

MUNICIPALIDAD DE UPPER MERION, CONDADO DE MONTGOMERY

debidamente nombrada, comisionada y calificada y, como tal funcionaria, estaba facultada dentro de dicho Estado para tomar juramentos y afirmaciones, formular declaraciones y protestos, tomar declaraciones juradas y testimonios, tomar y recibir el reconocimiento o prueba de todas las escrituras, traspasos, hipotecas y demás instrumentos escritos, referentes a o relacionados con cualesquiera terrenos, tenencias o heredades situados, yacentes o existentes en cualquier parte de dicho Estado, recibir la prueba o reconocimiento de todos los instrumentos escritos relacionados con el comercio o la navegación, poderes y los demás escritos que han sido normalmente probados o reconocidos ante notarios dentro de dicho Estado, etc , de acuerdo con la ley, en todos los asuntos relacionados con o inherentes al ejercicio del cargo notarial, y por consiguiente se debe dar PLENA FE Y CREDITO a los actos oficiales de dicha notario; que considero en verdad que la firma y sello que dan fe del mismo son auténticos.

MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
REGISTRACION No. 8188  
DES. INDUSTRIA



EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado el presente y he hecho estampar el Sello de mi Cargo, en el día y año inicialmente señalados

(Fdo.) Yvette Kane  
Secretaria de Estado

No. 9808543-1

Estados Unidos de América

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todo aquel que viere el presente, un Saludo:

Certifico que el documento adjunto lleva el Sello del Secretario de Estado del Estado de Pennsylvania, y que a dicho sello se debe dar plena fe y crédito.\*

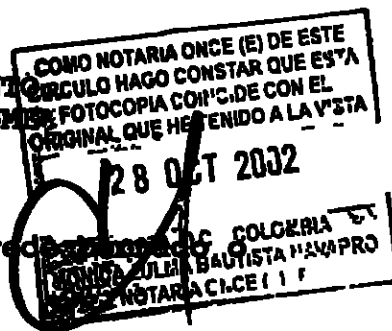
En testimonio de lo cual, yo, Madeleine K. Albright, Secretaria de Estado, he hecho estampar aquí el sello del Departamento de Estado y he hecho suscribir mi nombre por el Oficial de Autenticaciones del citado Departamento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, a los quince días del mes de abril de 1998.

(Firmado) Madeleine K. Albright  
Secretaria de Estado

(Firmado) Patrick O. Hatchitt  
Oficial de Autenticaciones Asistente,  
Departamento de Estado

\* POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO  
ADJUNTO, EL DEPARTAMENTO NO ASUME  
RESPONSABILIDAD

Este Certificado carece de validez si aparece  
alterado en cualquier forma.



WANDA L. LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 8888  
DE MINISTROS

10  
80

-----

EN ESPAÑOL: Autenticación de la firma del Oficial de Autenticaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos por el Consulado de Colombia en Washington, D.C., bajo el No. 934 de fecha 16 de abril de 1998 y legalización de la firma de la Vicecónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el No. 137775 de fecha 5 de mayo de 1998.

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 2128  
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

*Maria Teresa Lara R.*  
María Teresa Lara R.  
C.C. 41.568.055 de Bogotá  
Traductora Oficial según  
Resolución No. 2128 del  
4 de julio de 1979, del  
Ministerio de Justicia

SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAY -6 11:01

JEFE DE LEGACIONES  
CONSULADO DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

*Lara*  
138214

FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO PRESENTE  
Y EN LOS INDICADOS

CÓMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE  
CÓDULO HAGO CONSTAR QUE ESTA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL  
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

28 OCT 2002

BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA  
MONICA ZULMA BAUTISTA MARRERO  
NOTARIA ONCE (E)



144307: 001  
301 20 0000  
USC 2007-2  
Sept. 15, 178

1751

1751



*Diego Salazar*  
MARTA TRINIDAD L  
TRADUCTORA OFICIAL  
DE MADRID  
372/98

*Diego Salazar*  
MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES  
137775  
Cuya firma aparece en el  
documento desempeña  
las funciones indicadas

*Diego Salazar*  
NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
98 MAY -5 AM 9/13  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

BOGOTA D.C. COLOMBIA  
UNICA ZULMA SAUTISTRE MALABRADO  
CADA NOTARIA OCE (E) DE ESTE  
FOTOCOPIA CONSTAR QUE ESTA  
FOTOCOPIA QUE HE HECHO A LA VISTA  
28 OCT 2002

# United States of America

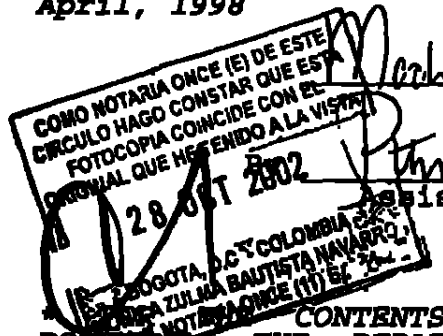


## DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Secretary of State of the State of Pennsylvania, and that such Seal is entitled to full faith and credit \*

In testimony whereof, I, Madeleine K Albright, Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Authentication Officer of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this fifteenth day of April, 1998



Secretary of State

Assistant Authentication Officer,  
Department of State

United States of America, State of  
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22  
USC 2657-22 USC 2651a; 5 USC  
301 20 USC 1733 et. seq. 8 USC  
14002; RULE 44 Federal Rules of  
Civil Procedure.

CONTENTS OF THE ANNEXED  
DOCUMENTS THE DEPARTMENT ASSUMES NO  
RESPONSIBILITY

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA  
DEPARTMENT OF STATE

Cert. No. 98-5715

OFFICE OF THE SECRETARY OF THE COMMONWEALTH

Harrisburg, April 13, 1998

PENNSYLVANIA, SS

I, Yvette Kane, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania,

DO HEREBY CERTIFY, That

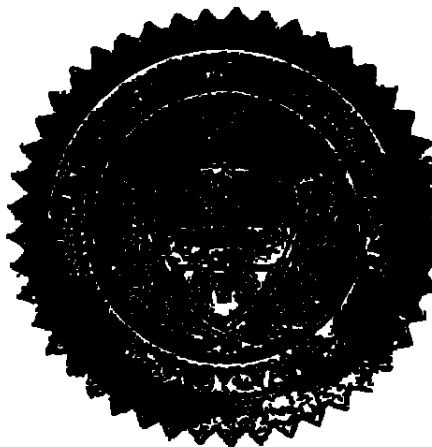
-----DEBORAH ANN SPEARMAN-----

whose official attestation appears upon the annexed instrument, was, at the time of signing the same, an acting  
NOTARY PUBLIC in and for the Commonwealth of Pennsylvania, U S A , residing in the

-----UPPER MERION TWP, MONTGOMERY COUNTY-----

duly appointed, commissioned and qualified, and, as such officer had power within said Commonwealth, to administer oaths and affirmations, to make declarations and protests, take depositions and affidavits, take and receive the acknowledgement or proof of all deeds, conveyances, mortgages and other instruments of writing, touching or concerning any lands, tenements or hereditament situate, lying or being in any part of said State, receive the proof or acknowledgement of all instruments of writing relating to commerce or navigation, letters of attorney, and such other writings as have been usually proved or acknowledge before notaries within said Commonwealth, etc , according to law, in all matters belonging or incident to the exercise of the notarial office, and accordingly FULL FAITH and CREDIT are due and ought to be given to the official acts of said notary. That I verily believe the seal and signature attesting the same are genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto  
set my hand and caused the Seal of my  
Office to be affixed, the day and year above



COMO NOTARIO ONCE ESTE  
DOCUMENTO HAGO CONSTAR QUE ESTA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL  
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

OCT 2002

BOGOTA D.C. COLOMBIA  
MANICA ZULMA DOMESTICA NAVARRO  
NOTARIO ONCE FINE

of the Commonwealth

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ &amp; RUEDA

Members of the Firm

**BAKER & MCKENZIE**

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 366 1400

SANTAFE DE BOGOTA D C

COLOMBIA

**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned

**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

located in  
One Franklin Plaza  
Philadelphia, Pennsylvania 19103  
United States of America.  
declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or  
LUZ HELENA VILLAMIL and/or  
CARLOS REINALDO OLARTE**

a full and sufficient power of attorney to apply to the  
proper national officers and authorities for the issue of

Letters Patent, mergers, changes of name,  
assignments, filing and prosecution of oppositions,  
changes of address

to which and it empowers them to take all steps  
necessary before said authorities for the objects stated,  
to file petitions prepare descriptions make protests,  
declarations, appeals and objections pay imposts,  
apply for certifications, receive documents and  
securities, abandon applications and collect refunds  
To the said mandatories sufficient power is granted  
hereby to receive notifications for and on behalf of the  
Company to confer powers on those who are to  
represent the company judicially and extrajudicially, to  
answer in court in the matter of all claims and demands  
that may be presented in connection with the patents  
and to do everything that may be required, before  
administrative or judicial officers of any class giving  
them likewise power to substitute these presents and  
revoke such substitutions if necessary

Done and subscribed in King of Prussia,  
Pennsylvania, USA

On the 9th day of April

19 98

**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

  
Stephen Venet-Laner  
Vice President & Patent Counsel  
Corporate Intellectual Property

**PODER**

La abajo firmada

**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

domiciliada en  
One Franklin Plaza  
Philadelphia, Pennsylvania 19103  
Estados Unidos de América.  
declara por el presente otorgar a

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o  
LUZ HELENA VILLAMIL y/o  
CARLOS REINALDO OLARTE**

poder especial amplio y bastante para recabar de las  
oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la  
obtención de

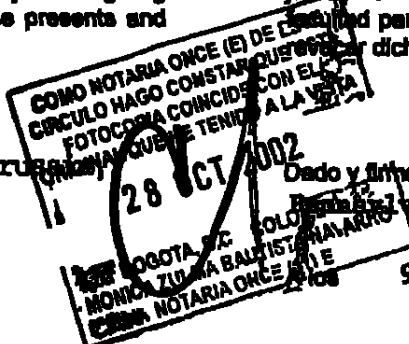
Patentes de invención, fusiones, cambios  
de nombre, traspasos, presentación y  
trámite de oposiciones, cambios de  
dirección

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas  
autoridades todos los pasos necesarios al objeto  
indicado elevar solicitudes formular descripciones  
protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos,  
oblar impuestos solicitar testimonios, recibir  
documentos y valores, deslitr y percibir Se concede a  
los expresados mandatarios poder bastante para  
recibir notificaciones a nombre de la compañía otorgar  
poderes a quienes vayan a representar a la compañía  
judicial y extrajudicialmente responder en juicio a  
todas las reclamaciones o demandas que por motivo  
de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere  
necesario, ante las autoridades administrativas o  
judiciales de cualquier orden dándoles asimismo  
plena facultad para sustituir el presente y en caso necesario  
por dichas sustituciones

Dado y firmado en King of Prussia,  
Pennsylvania, E.U.A.

9 días del mes de abril

19 98



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

**BAKER & MCKENZIE**

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO 288 1488

SANTAFE DE BOGOTA D C  
COLOMBIA

**NOTARIAL CERTIFICATION**

On this 9th day of April

19 98 the undersigned Notary

**CERTIFIES**

1 That Stephen Venetianer

of legal age and domiciled in  
King of Prussia, Pennsylvania, USA

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has  
legal capacity to execute the instrument.

3 That the grantor has executed the foregoing document as  
Vice President & Patent Counsel  
Corporate Intellectual Property

of the juridical person

**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

4 That the juridical person

**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

having its home office in  
One Franklin Plaza  
Philadelphia, Pennsylvania 19103  
United States of America.

is duly organized has present legal existence and that the purposes for  
which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate  
purposes.

6. That the grantor has in fact he referred to authority and that the  
representation is legal

8. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following documents  
documents for such purpose exhibited to me and which I  
giving their dates and their origin or source

**CERTIFICACION NOTARIAL**

A los 9 dias del mes de abril

de 19 98 ,el suscrito Notario

**DA FE**

1 Que Stephen Venetianer

mayor y domiciliado en  
King of Prussia, Pennsylvania, E.U.A.

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal  
para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su  
carácter de  
Vicepresidente & Abogado de Patentes  
Propiedad Intelectual Corporativa

de la persona jurídica

**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

4 Que la persona jurídica

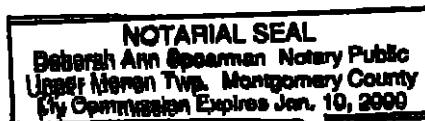
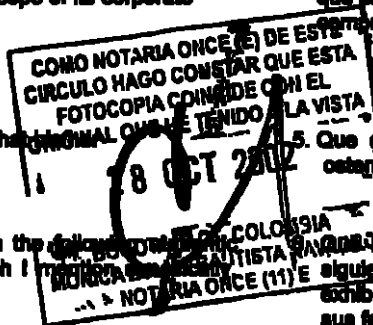
**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

con sede en  
One Franklin Plaza  
Philadelphia, Pennsylvania 19103  
Estados Unidos de América.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y  
que el acto para el cual se ha otorgado el poder está  
comprendido entre los que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que  
ostenta, y que esta es legítima.

he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los  
siguientes documentos auténticos que al efecto se me  
exhibieron y que menciono específicamente con expresión de  
sus fechas y de su origen o procedencia



Notary Public

El Notario Público

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
15 November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 01/85170 A1

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup> A61K 31/495, 31/47 31/195 C07D 241/18 217/02 261/12 263/36 275/03 277/34 233/70, 471/04
- (21) International Application Number PCT/US01/14593
- (22) International Filing Date 4 May 2001 (04.05.2001)
- (25) Filing Language English
- (26) Publication Language English
- (30) Priority Data  
60/201,943 5 May 2000 (05.05.2000) US  
60/238,084 4 October 2000 (04.10.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US)  
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION  
[US/US] One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US).
- (72) Inventors, and
- (75) Inventors/Applicants (for US only) AUBART Kelly, M. [US/US] 709 Swedeland Road King of Prussia, PA 19406 (US). CHRISTENSEN, Siegfried, B., IV [US/US] 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). BRIAND, Jacques [CA/US] 709 Swedeland Road King of Prussia, PA 19406 (US).
- (74) Agents SIMON, Soma, G et al SmithKline Beecham Corporation, Corporate Intellectual Property UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US).
- (81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW
- (84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW) Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published.  
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITORS

(57) Abstract: PDF inhibitors and novel methods for their use are provided.

WO 01/85170 A1

18  
15**PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITORS****FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to the use of novel anti-bacterial compounds, and pharmaceutical compositions containing these, compounds as peptide

5 deformylase inhibitors

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

Bacterial initiator methionyl tRNA is modified by methionyl tRNA formyltransferase (FMT) to produce formyl-methionyl tRNA. The formyl methionine (f-met) is then incorporated at the N-termini of newly synthesized polypeptides. Polypeptide deformylase (PDF or Def) then deformylates primary translation products to produce N-methionyl polypeptides. Most intracellular proteins are further processed by methionine amino peptidase (MAP) to yield the mature peptide and free methionine, which is recycled. PDF and MAP are both essential for bacterial growth, and PDF is required for MAP activity. This series of reactions is referred to as the methionine cycle (Figure 1)

15

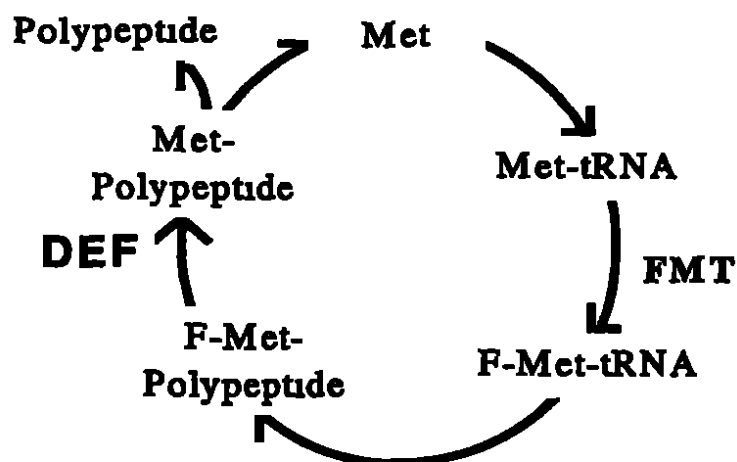


Figure 1 The methionine cycle.

20 To date, polypeptide deformylase homologous genes have been found in bacteria, in chloroplast-containing plants, in mice and in humans. The plant proteins are nuclear encoded but appear to carry a chloroplast localisation signal. This is consistent with the observation that chloroplast RNA and protein synthesis processes are highly

16

wherein

X is C or O,

n is 1 or 2

Ar is an aryl group selected from the group consisting of phenyl, azaindolyl,  
5 pyridyl, indolyl, quinolnlyl, pyrazinyl, benzenethiophenyl, isoxazolyl, isoquinolnlyl,  
naphthyl, oxazolyl, isothiazolyl, benzothiaaphenyl, furyl, pyridazinyl, thienyl,  
benzofuryl, imidazolyl, and thiazolyl, such that Ar may be optionally substituted  
with one, two, or three substituents selected from the group consisting of optionally  
substituted alkyl or cycloalkyl of one to nine carbons, halo, alkoxy of one to nine  
10 carbons, hydroxy, amino, hydroxyalkyl of one to nine carbons, alkoxyalkyl, wherein  
the alkyl and alkylene groups are independently of one to nine carbons, optionally  
substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, azaindolyl, carboxy, and  
alkoxycarbonyl

As used herein, "alkyl" refers to an optionally substituted hydrocarbon group  
15 joined together by single carbon-carbon bonds. The alkyl hydrocarbon group may  
be linear, branched or cyclic, saturated or unsaturated. Preferably, the group is  
linear. Preferably, the group is unsubstituted. Preferably, the group is saturated.  
Preferred alkyl moieties are C<sub>1-4</sub> alkyl, most preferably methyl.

As used herein, "aryl" refers to an optionally substituted aromatic group with  
20 at least one ring having a conjugated pi-electron system, containing up to two  
conjugated or fused ring systems. "Aryl" includes carbocyclic aryl, heterocyclic aryl  
and biaryl groups, all of which may be optionally substituted. Preferred aryl  
moieties are phenyl or naphthyl, unsubstituted, monosubstituted, disubstituted or  
trisubstituted.

25 Preferred compounds useful in the present invention are selected from the  
group consisting of:

N-Formyl-N-hydroxy-2-[3-(5-azaindole)phenoxy]ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-(7-quinolinoxy)ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-(5-isoquinolinoxy)ethylamine

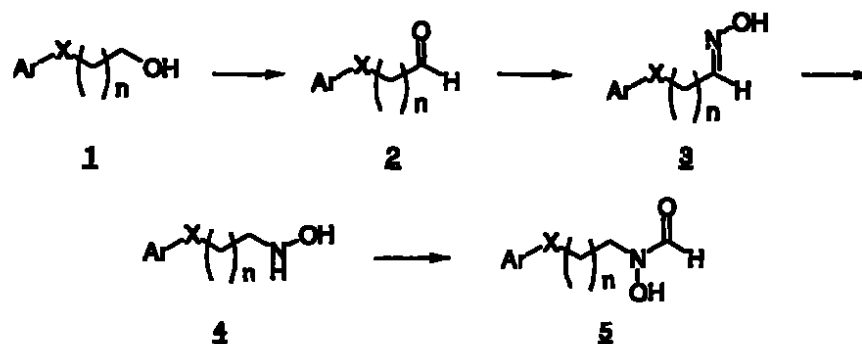
30 N-Formyl-N-hydroxy-3-phenylpropylamine

N-Formyl-N-hydroxy-4-phenylbutylamine

- N-Formyl-N-hydroxy-3-(3-methyl-2-pyridyl)propylamine  
N-Hydroxy-(2-phenoxyethyl)formamide  
N-Formyl-N-hydroxy-2-(2-trifluoromethylphenoxy)ethylamine  
N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-bromophenoxy)ethylamine  
5 N-Formyl-N-hydroxy-2-(2-benzyloxyphenoxy)ethylamine  
N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-chloro-4-fluorophenoxy)ethylamine  
N-Formyl-N-hydroxy-2-(3,5-dichlorophenoxy)ethylamine  
N-Formyl-N-hydroxy-2-(2,3-dichlorophenoxy)ethylamine  
N-Formyl-N-hydroxy-2-[4-(3-methylpropionate)phenoxy]ethylamine  
10 N-Formyl-N-hydroxy-2-(4-acetylphenoxy)ethylamine  
N-Formyl-N-hydroxy-2-(4-chloro-3-methylphenoxy)ethylamine, and  
N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-chloro-4-methylphenoxy)ethylamine  
N-Formyl-N-hydroxy-2-(naphthalen-1-yloxy)ethylamine  
N-Formyl-N-hydroxy-2-(naphthalen-2-yloxy)ethylamine  
15 N-Formyl-N-hydroxy-2-(2,4,5-trifluorophenoxy)ethylamine  
N-Formyl-N-hydroxy-2-(2-chlorophenoxy)ethylamine  
N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-hydroxyphenoxy)ethylamine

Also included in the present invention are pharmaceutically acceptable salts and complexes. Preferred are the hydrochloride, hydrobromide and trifluoroacetate salts. The compounds of the present invention may contain one or more asymmetric carbon atoms and may exist in racemic and optically active forms. All of these compounds and diastereomers are contemplated to be within the scope of the present invention.

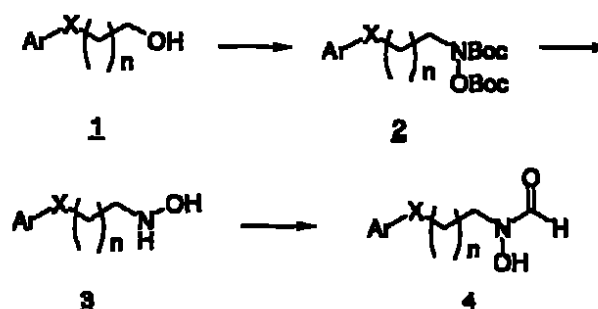
25 Compounds of the formula I may be prepared according to the following representative schemes, which are illustrative of the methods employed and are not intended to limit the scope of the invention as defined in the appended claims. Compounds of the formula I wherein X = C, O can be prepared by a procedure analogous to Scheme 1.

20  
17Scheme 1

- 5      Aryl aldehydes 2-Scheme-1 may be prepared from the aryl alcohols 1-Scheme-1 by conventional means such as oxidation under Swern conditions. Formation of the oxime 3-Scheme-1 is accomplished by treatment of the aldehyde with hydroxylamine hydrochloride in a solvent such as pyridine. The hydroxylamine 4-Scheme-1 is prepared by reduction of the oxime with sodium cyanoborohydride under acidic conditions. Finally N-formyl-N-hydroxylamine 5-Scheme-1 is obtained by treatment of the hydroxylamine with the mixed anhydride formed from formic acid and acetic anhydride in a solvent such as dichloromethane.
- 10

Scheme 2

15

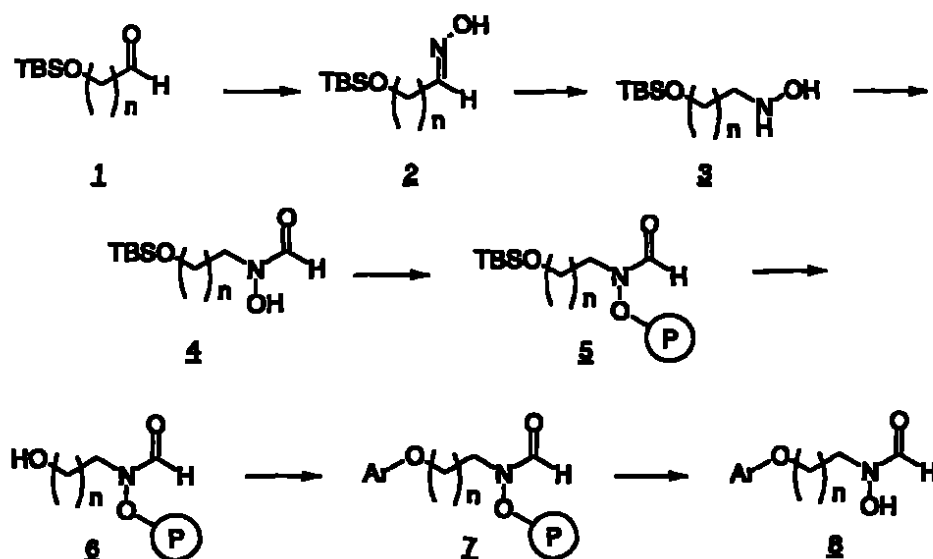


- Alternatively, compounds of formula I wherein X=O, C can be prepared by a procedure analogous to Scheme 2. Treatment of aryl alcohol 1-Scheme-2 with *tert*-butyl N-(*tert*-butoxycarbonyloxy)carbamate under Mitsunobu conditions provides di-protected hydroxylamine 2-Scheme-2. Deprotection with TFA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.
- 20

followed by formylation of the amine as described for Scheme 1 provides N-formyl-N-hydroxylamines 4-Scheme-2.

Alternatively, compounds of formula I wherein X=O can be prepared by a novel solid phase method as shown in Scheme-3. Oxime 2-Scheme-3 can be prepared by treatment of aldehyde 1-Scheme-3 with hydroxylamine hydrochloride in a solvent such as pyridine. Reduction of the oxime using sodium cyanoborohydride under acidic conditions provides hydroxylamine 3-Scheme-3, and formylation using the mixed anhydride prepared from formic acid and acetic anhydride provides N-formyl-N-hydroxylamine 4-Scheme-3. The N-formyl-N-hydroxylamine 4-Scheme-3 is then loaded onto 2-chloro-trityl resin using a base such as triethylamine in a solvent such as dichloromethane. Resin-bound 5-Scheme-3 is then deprotected using tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran, providing 6-Scheme-3. Treatment of the free hydroxyl with aromatic alcohols under Mitsunobu conditions, followed by cleavage from the resin (5% TFA/dichloromethane) provides aryl N-formyl-N-hydroxylamines 8-Scheme-3.

Scheme 3



2/10

With appropriate manipulation and protection of any chemical functionality, synthesis of the remaining compounds of Formula (I) is accomplished by methods analogous to those above and to those described in the Experimental section

5 In order to use a compound of the Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment of humans and other mammals it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

The present compounds are useful for the treatment of bacterial infections including but not limited to respiratory tract infections and/or Gram positive infections

Compounds of Formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts may be administered in a standard manner for antibiotics, for example orally, parenterally, sub-lingually, dermally, transdermally, rectally, via inhalation or via buccal administration

Compositions of Formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts which are active when given orally can be formulated as syrups, tablets, capsules, creams and lozenges. A syrup formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or salt in a liquid carrier for example, ethanol, peanut oil, olive oil, glycerine or water with a flavoring or coloring agent. Where the composition is in the form of a tablet, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing solid formulations may be used. Examples of such carriers include magnesium stearate, terra alba, talc, gelatin, acacia, stearic acid, starch, lactose and sucrose. Where the composition is in the form of a capsule, any routine encapsulation is suitable, for example using the aforementioned carriers in a hard gelatin capsule shell. Where the composition is in the form of a soft gelatin shell capsule any pharmaceutical carrier routinely used for preparing dispersions or suspensions may be considered, for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils, and are incorporated in a soft gelatin capsule shell

Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of a compound or salt in a sterile aqueous or non-aqueous carrier optionally containing a parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil

- 5        Typical compositions for inhalation are in the form of a solution, suspension or emulsion that may be administered as a dry powder or in the form of an aerosol using a conventional propellant such as dichlorodifluoromethane or trichlorofluoromethane.

- 10       A typical suppository formulation comprises a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof which is active when administered in this way, with a binding and/or lubricating agent, for example polymeric glycols, gelatins, cocoa-butter or other low melting vegetable waxes or fats or their synthetic analogs.

- 15       Typical dermal and transdermal formulations comprise a conventional aqueous or non-aqueous vehicle, for example a cream, ointment, lotion or paste or are in the form of a medicated plaster, patch or membrane.

- 20       Preferably the composition is in unit dosage form, for example a tablet, capsule or metered aerosol dose, so that the patient may administer a single dose

- 25       Each dosage unit for oral administration contains suitably from 0.1 mg to 500 mg/Kg, and preferably from 1 mg to 100 mg/Kg, and each dosage unit for parenteral administration contains suitably from 0.1 mg to 100 mg/Kg, of a compound of Formula(I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof calculated as the free acid. Each dosage unit for intranasal administration contains suitably 1-400 mg and preferably 10 to 200 mg per person. A topical formulation contains suitably 0.01 to 5.0% of a compound of Formula (I)

- 30       The daily dosage regimen for oral administration is suitably about 0.01 mg/Kg to 40 mg/Kg, of a compound of Formula(I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof calculated as the free acid. The

19  
27

daily dosage regimen for parenteral administration is suitably about 0.001 mg/Kg to 40 mg/Kg, of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof calculated as the free acid. The daily dosage regimen for intranasal administration and oral inhalation is suitably about 10 to about 500 mg/person. The active ingredient may be administered from 1 to 6 times a day, sufficient to exhibit the desired activity.

No unacceptable toxicological effects are expected when compounds of the present invention are administered in accordance with the present invention.

10 The biological activity of the compounds of Formula (I) are demonstrated by the following test.

**Biological Assay**

S Aureus or E Coli PDF activity is measured at 25°C, using a continuous enzyme-linked assay developed by Lazennec & Meannel, (1997) "Formate dehydrogenase-coupled spectrophotometric assay of peptide deformylase" Anal Biochem. 244, pp 180-182, with minor modifications. The reaction mixture is contained in 50 uL with 50 mM potassium phosphate buffer (pH7.6), 15 mM NAD, 0.25 U formate dehydrogenase. The substrate peptide, f-Met-Ala-Ser, is included at the  $K_M$  concentration. The reaction is triggered with the addition of 10 nM PDF (Def1) enzyme, and absorbance is monitored for 20 min at 340 nm.

10

**Antimicrobial Activity Assay**

Whole-cell antimicrobial activity was determined by broth microdilution using the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) recommended procedure, Document M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically" (incorporated by reference herein). The compound was tested in serial two-fold dilutions ranging from 0.06 to 64 mcg/ml. A panel of 12 strains were evaluated in the assay. This panel consisted of the following laboratory strains: Staphylococcus aureus Oxford, Streptococcus pneumoniae R6, Streptococcus pyogenes CN10, Enterococcus faecalis I, Haemophilus influenzae Q1, Escherichia coli DC0, E. coli EES, E. coli 7623 (AcrAB+) E. coli 120 (AcrAB-) Klebsiella pneumoniae E70, Pseudomonas aeruginosa K799wt and Candida albicans GRI 681. The minimum inhibitory concentration (MIC) was determined as the lowest concentration of compound that inhibited visible growth. A mirror reader was used to assist in determining the MIC endpoint.

25

The following examples are illustrative but not limiting of the embodiments of the present invention.

N-Formyl-N-hydroxy-4-phenylbutylamine,

1a. To a solution of 4-phenylbutanol (1 g) in dichloromethane (35 mL) at 0 °C was added PDC (7.5 g). The resulting suspension was stirred for 2 h at room temperature. The reaction solution was then filtered through a pad of silica gel.

30

Concentration of the filtrate and flash chromatography of the residue (20% ethyl acetate/hexanes) provided 4-phenylbutanal (237 mg) as a colorless oil

1b A solution of 4-phenylbutanal (237 mg) in pyridine (3 mL) was treated with hydroxylamine hydrochloride (134 mg) and stirred overnight. The reaction solution was diluted with dichloromethane and washed with 1M HCl. The organics were dried and concentrated to provide the oxime (259 mg) as a 1:1 mixture of *cis* and *trans* isomers as a colorless oil.

1c To a solution of the above oxime (259 mg) in methanol (10 mL) at 0 °C was added 2 mg of methyl orange. With stirring, sodium cyanoborohydride (130 mg) was added slowly while simultaneously adding a solution of 6M HCl/methanol (1/1) dropwise as necessary to maintain the pink color of the methyl orange indicator. After stirring at 0 °C for 1 h, the reaction was brought to pH 9 with 6M NaOH, and the reaction was extracted with dichloromethane. The organics were dried and concentrated to provide the hydroxylamine (244 mg) as a colorless oil.

1d A solution of the above hydroxylamine (244 mg), acetic anhydride (750 mg), and formic acid (8 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was extractively purified using ethyl acetate and aqueous sodium bicarbonate. The organics were dried and concentrated, and the residue was purified by reverse-phase HPLC to provide N-formyl-N-hydroxy-4-phenylbutylamine, as a colorless oil.

20 Proceeding in a similar manner, but substituting appropriate intermediates for those described above, the following compounds were made:

N-Formyl-N-hydroxy-3-phenylpropylamine, colorless oil

N-Formyl-N-hydroxy-3-(3-methyl-2-pyridyl)propylamine, colorless oil

N-Hydroxy-(2-phenoxyethyl)formamide, colorless oil

25

N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-hydroxyphenoxy)ethylamine,

2a To a solution of O-(2-Hydroxyethyl)resorcinol (4 g) and sodium hydroxide (1.04 g) dissolved in methanol (60 mL) was added benzyl bromide (4.44 g), and the resulting reaction mixture was stirred overnight. After this time, approximately 30 mL of the methanol was removed *in vacuo*, and the mixture was diluted with methylene chloride (100 mL). The organics were washed with water.

21/24

and aqueous 1N NaOH, dried, and concentrated to provide 2-(3-benzyloxy-phenoxy)ethanol (5.03 g)

2b To a solution of 2-(3-benzyloxyphenoxy)ethanol (5.03 g) and *tert*-butyl N-(*tert*-butoxycarbonyloxy)carbamate (4.81 g) in dry THF was added triphenyl-phosphine (5.40 g), followed by diisopropyl azodicarboxylate (4.16 g). The reaction solution was stirred for 1 h, and then most of the THF was removed *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash chromatography (10% ethyl acetate/hexanes) to provide the di-protected hydroxylamine (7.47 g)

2c A solution of the above protected hydroxylamine (4.5 g) in 2.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·TFA (45 mL) was stirred for 1 h. The solvents were removed *in vacuo*, and the resulting residue was twice dissolved in dichloroethane and concentrated in order to remove additional TFA. Then the residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with aq. sat. NaHCO<sub>3</sub>. The organics were dried and concentrated to provide the hydroxylamine (2.5 g) as a pale peach oil

2d A solution of acetic anhydride (0.36 mL) and formic acid (0.16 mL) was allowed to stand at 50 °C for one hour. After cooling, this mixed anhydride was added to a solution of the above hydroxylamine (1.0 g) and triethylamine (0.59 mL) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. After stirring for 30 min, the reaction was extractively purified using additional CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and water. The organics were dried and concentrated, and the residue was purified by reverse-phase HPLC to provide N-formyl-N-hydroxy-2-(3-benzyloxyphenoxy)ethylamine (300 mg), as a colorless oil

Proceeding in a similar manner (examples 2b-2d), but substituting appropriate intermediates for those described above, the following compounds were made

25 N-Formyl-N-hydroxy-2-(2,4,5-trifluorophenoxy)ethylamine, colorless oil  
N-Formyl-N-hydroxy-2-(2-chlorophenoxy)ethylamine, colorless oil

2e A heterogeneous solution of N-formyl-N-hydroxy-2-(3-benzyloxyphenoxy)ethylamine (300 mg) and Pd/C (100 mg) in methanol (7 mL)

was stirred under an H<sub>2</sub> balloon for 3 h. The reaction mixture was then filtered through Celite, washing with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The filtrate was concentrated to a yellow oil which was purified by reverse-phase HPLC to provide N-formyl-N-hydroxy-2-(3-hydroxyphenoxy)ethylamine as a white solid.

5

General procedure for solid-phase synthesis of N-formyl-N-hydroxylamine ethers

Following the procedures outlined in Example 1(a-c), *t*-butyldimethylsilyloxyacetaldehyde is transformed into the hydroxylamine (3-Scheme-3). Treatment of the hydroxylamine with 1 equivalent of the mixed anhydride prepared from formic acid and acetic anhydride (1:1) and 1 equivalent of triethylamine in dichloromethane provides the N-formyl-N-hydroxylamine as shown in 4-Scheme-3. Loading of the N-formyl-N-hydroxylamine onto resin is accomplished by shaking a solution of 2-chlorotriptyl resin, the N-formyl-N-hydroxylamine, and triethylamine in dichloromethane overnight. The resin is then washed with dichloromethane, tetrahydrofuran, and again with dichloromethane. Treatment of the loaded resin with TBAF in THF and shaking for 3 hours, followed by washing with tetrahydrofuran, dichloromethane, methanol, and again with dichloromethane, provides the free alcohol on the resin. Treatment of the alcohol with the appropriate aromatic alcohol under Mitsunobu conditions (DIAD, PPh<sub>3</sub>, THF) overnight, followed by washing with tetrahydrofuran (3 times), dichloromethane, DMF, tetrahydrofuran, and dichloromethane, provides the aromatic ethers as in 7-Scheme-3. Cleavage of the products from support is accomplished by treating the resin with a solution of 5% TFA in methanol for 15 min, followed by washing with dichloromethane then methanol. The filtrate is then concentrated and purified by high-throughput reverse-phase HPLC to provide the ethers such as 8-Scheme-3.

According to this procedure, the following compounds were prepared.

N-Formyl-N-hydroxy-2-(2-trifluoromethylphenoxy)ethylamine, white solid.

N-Formyl-N-hydroxy-2-(7-quinolmoxy)ethylamine, colorless oil.

N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-bromophenoxy)ethylamine, white solid.

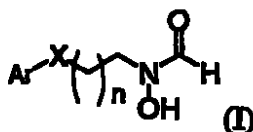
30

22/25

- N-Formyl-N-hydroxy-2-(2-benzyloxyphenoxy)ethylamine, white solid.
- N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-chloro-4-fluorophenoxy)ethylamine, white solid.
- N-Formyl-N-hydroxy-2-(3,5-dichlorophenoxy)ethylamine, white solid.
- N-Formyl-N-hydroxy-2-(2,3-dichlorophenoxy)ethylamine, white solid.
- 5 N-Formyl-N-hydroxy-2-[4-(3-methylpropionate)phenoxy]ethylamine, white solid
- N-Formyl-N-hydroxy-2-(4-acetylphenoxy)ethylamine, white solid.
- N-Formyl-N-hydroxy-2-(5-isoquinolinoxy)ethylamine, colorless oil
- N-Formyl-N-hydroxy-2-(4-chloro-3-methylphenoxy)ethylamine, white solid.
- 10 N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-chloro-4-methylphenoxy)ethylamine, white solid.
- N-Formyl-N-hydroxy-2-(naphthalen-1-yloxy)ethylamine, white solid.
- N-Formyl-N-hydroxy-2-(naphthalen-2-yloxy)ethylamine, white solid.

What is claimed is

1 A compound according to formula (I)



wherein.

X is O,

n is an integer 1 or 2,

Ar is an aryl group selected from the group consisting of azaindolyl, pyrazinyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl and isoquinolynyl, such that Ar may be optionally substituted with one, two, or three substituents selected from the group consisting of optionally substituted alkyl or cycloalkyl of one to nine carbons, halo, alkoxy of one to nine carbons, hydroxy, amino, hydroxyalkyl of one to nine carbons, alkoxyalkyl, wherein the alkyl and alkylene groups are independently of one to nine carbons, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, carboxy, and alkoxycarbonyl

2 A compound according to claim 1 wherein Ar is selected from the group consisting of 3-Phenyl-5-Azaindole, and 5-Isoquinoline.

3 A compound according to claim 1 selected from the group consisting of N-Formyl-N-hydroxy-2-[3-(5-azaindole)phenoxy]ethylamine  
N-Formyl-N-hydroxy-2-(5-isoquinolinoxyl)ethylamine

4 A method of treating a bacterial infection by administering a compound according to formula (I) wherein

X is C or O,

n is 1 or 2

Ar is an aryl group selected from the group consisting of phenyl, azaindolyl, pyridyl, indolyl, quinolynyl, pyrazinyl, benzenethiophenyl, isoxazolyl, isoquinolynyl, naphthyl,

B26

oxazolyl, isothiazolyl, benzothiafenyl, furyl, pyridazinyl, thienyl, benzofuryl, imidazolyl, and thiazolyl, such that Ar may be optionally substituted with one, two, or three substituents selected from the group consisting of optionally substituted alkyl or cycloalkyl of one to nine carbons, halo, alkoxy of one to nine carbons, hydroxy, amino, hydroxyalkyl of one to nine carbons, alkoxyalkyl, wherein the alkyl and alkylene groups are independently of one to nine carbons, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, azandolyl, carboxy, and alkoxycarbonyl

5 A method according to claim 4 wherein the Ar group is selected from the group consisting of

10 3-Phenyl-5-Azaandole, 7-Quinoline, 5-Isoquinoline, Phenyl, 3-Methyl-2-pyridyl, 2-Trifluoromethylphenyl, 3-Bromophenyl, 2-Benzoyloxyphenyl, 3-Chloro-4-fluorophenyl, 3,5-Dichlorophenyl, 2,3-Dichlorophenyl, 4-(3-Methyl propionate) phenyl, 4-Acetylphenyl, 4-Chloro-3-methylphenyl, 3-Chloro-4-methylphenyl,

15 Naphthalene, 2,4,5-Trifluorophenyl, 2-Chlorophenyl, and 3-Hydroxyphenyl

6 A method according to claim 5 wherein the compound is selected from the group consisting of

N-Formyl-N-hydroxy-2-[3-(5-azaandole)phenoxy]ethylamine

20 N-Formyl-N-hydroxy-2-(7-quinolinoxy)ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-(5-isoquinolinoxy)ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-3-phenylpropylamine

N-Formyl-N-hydroxy-4-phenylbutylamine

N-Formyl-N-hydroxy-3-(3-methyl-2-pyridyl)propylamine

25 N-Hydroxy-(2-phenoxyethyl)formamide

N-Formyl-N-hydroxy-2-(2 trifluoromethylphenoxy)ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-bromophenoxy)ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-(2-benzoyloxyphenoxy)ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-chloro-4-fluorophenoxy)ethylamine

30 N-Formyl-N-hydroxy-2-(3,5-dichlorophenoxy)ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-(2,3-dichlorophenoxy)ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-[4-(3-methylpropionate)phenoxy]ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-(4-acetylphenoxy)ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-(4-chloro-3-methylphenoxy)ethylamine, and

N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-chloro-4-methylphenoxy)ethylamine

5 N-Formyl-N-hydroxy-2-(naphthalen-1-yloxy)ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-(naphthalen-2-yloxy)ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-(2,4,5-trifluorophenoxy)ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-(2-chlorophenoxy)ethylamine

N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-hydroxyphenoxy)ethylamine.

10

7 A method according to claim 6 of treating a bacterial infection (including respiratory tract infection (RTI) and/or the Gram+ TPP (staphylococci, streptococci, and enterococci))

**INHIBIDORES DE LA PÉPTIDO-DESFORMILASA****CAMPO DEL INVENTO**

El presente invento se refiere al uso de nuevos compuestos anti-bacterianos, y a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como inhibidores de la péptido-desformilasa

**ANTECEDENTES DEL INVENTO**

El iniciador bacteriano metionil-ARNt [= metionil-ácido ribonucleico de transferencia] es modificado por la formil-transferasa de metionil-ARNt (= FMT) para producir formil-metionil-ARNt. La formil-metionina (f-met) se incorpora seguidamente en los extremos terminales de N de polipéptidos acabados de sintetizar. La polipéptido-desformilasa (PDF ó Def) desformila entonces a los productos de traducción primarios para producir N-metionil-polipéptidos. La mayor parte de las proteínas intracelulares son transformadas adicionalmente por la metionina-amino-peptidasa (MAP) para proporcionar el péptido maduro y metionina libre, que es recirculada. Las PDF y MAP son ambas esenciales para el crecimiento de bacterias, y se requiere la PDF para una actividad de MAP. A esta serie de reacciones se hace referencia como el ciclo de la metionina (Figura 1)

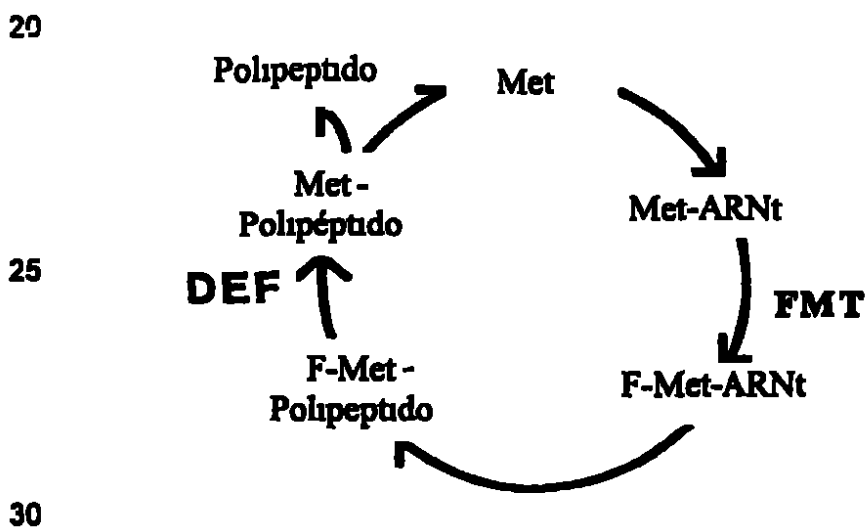


Figura 1 El ciclo de la metionina

Hasta la fecha, genes homólogos de la polipéptido-desformilasa han sido hallados en bacterias, plantas que contienen cloroplastos, ratones y seres humanos. Las proteínas procedentes de las plantas son codificadas nuclearmente, pero se pone de manifiesto que llevan una señal de localización de cloroplastos. Esto es compatible con

la observación de que el ARN de cloroplastos y los procesos de síntesis de proteínas son muy similares a los de las eubacterias. No se ha mostrado hasta la fecha ninguna información acerca de la expresión de proteínas por homólogos de genes de PDF de mamíferos, o acerca del cometido funcional de dichas proteínas (Meinzel T 2000, Parasitology Today, 16(4), 165-168)

La polipéptido-desformilasa es hallada en todas las eubacterias de las que está disponible una información sobre secuencias genómicas de alto alcance. La diversidad de secuencias entre los homólogos de la PDF es alta, existiendo una identidad tan pequeña como de 20% entre secuencias relacionadas distantemente. Sin embargo, la conservación en torno al sitio activo es muy alta, habiendo varios residuos completamente conservados, inclusive una cisteína y dos histidinas, que se requieren para coordinar el metal existente en el sitio activo (Meinzel, T y colaboradores, 1997, Journal of Molecular Biology, 267, 749-761)

Se reconoce que la PDF es una diana anti-bacteriana atractiva, puesto que se ha demostrado que esta enzima es esencial para el crecimiento de bacterias in vitro (Mazel D y colaboradores, EMBO J 13 (4), 914-923, 1994), no está implicada en la síntesis de proteínas eucarióticas (Rajagopalan y colaboradores, J Am Chem Soc 119, 12 418-12 419, 1997), y es conservada universalmente en procariontes (Kozak, M Microbiol Rev 47, 1-45 1983). Por lo tanto, los inhibidores de la PDF pueden servir potencialmente como agentes anti-bacterianos de amplio espectro.

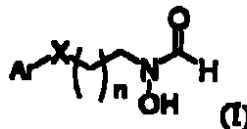
#### SUMARIO DEL INVENTO

El presente invento implica a nuevos compuestos anti-bacterianos representados por la Fórmula (I) presentada seguidamente y a su uso como inhibidores de la PDF.

El presente invento proporciona además métodos para inhibir a la PDF en un animal, inclusive seres humanos, que comprende administrar a un individuo que necesita del tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) como se indica a continuación en esta memoria.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

Los compuestos útiles en los presentes métodos se seleccionan entre la Fórmula (I) presentada seguidamente.



en la que  
X es C ó O,  
n es 1 ó 2,

Ar es un grupo anillo seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, azaindólilo,  
5 pindilo, indólilo, quinolinilo, pirazinilo, bencenotiofenilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, naftilo,  
oxazolilo, isotiazolilo, benzotiafenilo, furilo, pindazinilo, tienilo, benzofurilo, imidazolilo y  
tiazolilo, de manera tal que Ar puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres  
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de alquilo o cicloalquilo  
opcionalmente sustituido de uno a nueve carbonos, halo, alcoxi de uno de uno a nueve  
10 carbonos, hidroxi, amino, hidroxi alquilo de uno a nueve carbonos, alcoxi alquilo, en que  
los grupos alquilo y alquileo son independientemente de uno a nueve carbonos, anillo  
opcionalmente sustituido o heteroanillo, azaindólilo, carboxi y alcóxicarbonilo  
opcionalmente sustituidos

Como se usa en el presente contexto, el término "alquilo" se refiere a un grupo  
15 hidrocarbilo opcionalmente sustituido ensamblado consigo mismo por enlaces simples  
de carbono con carbono. El grupo hidrocarbilo de alquilo puede ser lineal, ramificado o  
cíclico, saturado o insaturado. Preferiblemente, el grupo es lineal. Preferiblemente, el  
grupo está sin sustituir. Preferiblemente, el grupo es saturado. Restos de alquilo  
preferidos son alquilo C<sub>1-4</sub>, lo más preferiblemente metilo.

Como se usa en el presente contexto, el término "anillo" se refiere a un grupo  
20 aromático opcionalmente sustituido, teniendo por lo menos uno de los anillos un sistema  
de electrones pi conjugados, que contiene hasta dos sistemas de anillos conjugados o  
condensados. El término "anillo" incluye grupos anillo carbocíclicos, anillo heterocíclicos y  
bianillo todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. Los restos de anillo  
25 preferidos son fenilo o naftilo, sin sustituir, monosustituidos, disustituidos o trisustituidos.

Compuestos preferidos, útiles en el presente invento, se seleccionan entre el  
grupo que consta de

N-formil-N-hidroxi-2-[3-(5-azaindól)fenoxi]etil-amina

N-formil-N-hidroxi-2-(7-quinolinoxi)etil-amina

30 N-formil-N-hidroxi-2-(5-isoquinolinoxi)etil-amina

N-formil-N-hidroxi-3-fenil-propil-amina

N-formil-N-hidroxi-4-fenil-butil-amina

N-formil-N-hidroxi-3-(3-metil-2-pindil)propil-amina

N-hidroxi-(2-fenoxi-etil)formamida

35 N-formil-N-hidroxi-2-(2-trifluorometil-fenoxi)etil-amina

N-formil-N-hidroxi-2-(3-bromo-fenoxi)etil-amina

N-formil-N-hidroxi-2-(2-benciloxi-fenoxi)etil-amina

27

N-formil-N-hidroxi-2-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)etil-amina

N-formil-N-hidroxi-2-(3,5-dicloro-fenoxi)etil-amina

N-formil-N-hidroxi-2-(2,3-dicloro-fenoxi)etil-amina

N-formil-N-hidroxi-2-[4-(3-metil-propionato)fenoxi]etil-amina

5 N-formil-N-hidroxi-2-(4-acetil-fenoxi)etil-amina

N-formil-N-hidroxi-2-(4-cloro-3-metil-fenoxi)etil-amina

N-formil-N-hidroxi-2-(3-cloro-4-metil-fenoxi)etil-amina

N-formil-N-hidroxi-2-(naftalen-1-ilo)etil-amina

N-formil-N-hidroxi-2-(naftalen-2-ilo)etil-amina

10 N-formil-N-hidroxi-2-(2,4,5-trifluoro-fenoxi)etil-amina

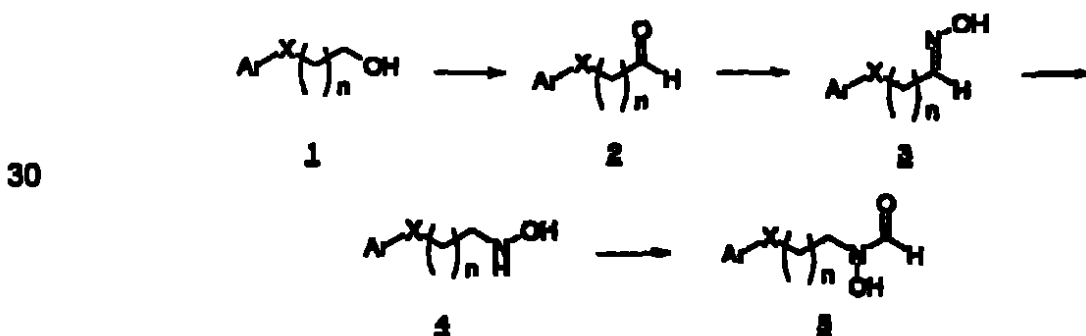
N-formil-N-hidroxi-2-(2-cloro-fenoxi)etil-amina y

N-formil-N-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenoxi)etil-amina

También se incluyen en el presente invento sales y complejos farmacéuticamente aceptables. Son preferidas las sales hidroccloruros, hidrobromuros y trifluoroacetatos. Los compuestos del presente invento pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Se considera que todos estos compuestos y diastereoisómeros están dentro del alcance del presente invento.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas representativos, que son ilustrativos de los métodos empleados y no están destinados a limitar el alcance del invento como se define en las reivindicaciones adjuntas. Los compuestos de la Fórmula I en los que X = C, O se pueden preparar por un procedimiento análogo al del Esquema 1.

25 Esquema 1



35 Los al-dehídos 2-Esquema-1 se pueden preparar a partir de los al-coholes 1-Esquema-1 por medios convencionales tales como una oxidación en las condiciones de Swern. La formación de la oxima 3-Esquema-1 se consigue por tratamiento del

5

## 10



20

25

30

35

### Esquema 3



10

15

20

20

25

30

35

formulaciones sólidas. Ejemplos de dichos vehículos incluyen estearatos de magnesio, tierra de pipa (tierra blanca), talco, gelatina, goma arábiga (acacia), ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en la forma de una cápsula, es apropiada cualquier encapsulación rutinaria, por ejemplo por uso de los vehículos antes mencionados en una envoltura de cápsulas a base de gelatina dura. Cuando la composición está en la forma de una cápsula con envoltura a base de gelatina blanda se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorpora en una envoltura de cápsulas a base de gelatina blanda.

- 10 Las composiciones parenterales típicas constan de una solución o suspensión de un compuesto o una sal en un vehículo estéril acuoso o no acuoso que opcionalmente contiene un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, poli(vinil-pirrolidona), lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

- 15 Las composiciones típicas para inhalación están en la forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar como un polvo seco o en la forma de un aerosol por uso de un agente propulsor convencional tal como dicloro-difluorometano o triclora-fluorometano.

- 20 Una formulación típica para supositorios comprende un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es activo/a cuando se administra de esta manera, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo glicéres poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales de bajo punto de fusión o sus compuestos análogos sintéticos.

- 25 Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo una crema, un ungüento, una loción o una pasta, o están en la forma de un emplastro, un parche o una membrana medicado/a.

Preferiblemente, la composición está en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo una tableta, una cápsula o una dosis medida de aerosol de manera tal que el paciente se pueda administrar una única dosis.

- 30 Cada unidad de dosificación para la administración por vía oral contiene apropiadamente de 0,1 mg a 500 mg/kg, y preferiblemente de 1 mg a 100 mg/kg, y cada unidad de dosificación para la administración por vía parenteral contiene apropiadamente de 0,1 mg a 100 mg/kg, de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculado como el ácido libre. Cada unidad de dosificación para la administración por vía intranasal contiene apropiadamente 1-400 mg y preferiblemente de 10 a 200 mg por persona. Una formulación tópica contiene apropiadamente de 0,01 a 5,0% de un compuesto de Fórmula (I).

El régimen de dosificación diaria para la administración por vía oral es

apropiadamente de alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculado como el ácido libre El régimen de dosificación diaria para la administración por vía parenteral es apropiadamente de alrededor de 0,001 mg/kg a 40 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculado como el ácido libre El régimen de dosificación diaria para la administración por vía intranasal y la inhalación por vía oral es apropiadamente de 10 a alrededor de 500 mg/persona El ingrediente activo se puede administrar de 1 a 6 veces por día en lo suficiente para exhibir la actividad deseada

- 10 No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos del presente invento se administran de acuerdo con el presente invento

La actividad biológica de los compuestos de Fórmula (I) se demuestra por el siguiente ensayo

#### 15 **Análisis biológico**

- La actividad de la PDF de *S. aureus* o *E. coli* se mide a 25°C, por uso de un análisis continuo ligado a enzimas, que ha sido desarrollado por Lazennec & Meinel, (1997) "Formate dehydrogenase-coupled spectrophotometric assay of peptide deformylase" (= Análisis espectrofotométrico de la péptido-desformilasa, acoplado a la formiato-deshidrogenasa) Anal Biochem 244, páginas 180-182, con modificaciones secundanas La mezcla de reacción está contenida en un volumen de 50 µl con 50 mM de un tampón de fosfato de potasio (de pH 7,6), 15 mM de NAD y 0,25 U de formiato-deshidrogenasa El péptido de sustrato, f-Met-Ala-Ser, se incluye a la concentración  $K_M$  La reacción es desencadenada con la adición de 10 nM de la enzima PDF (Def1), y la absorbencia se vigila durante 20 min a 340 nm
- 20
- 25

#### **Análisis de la actividad antimicrobiana**

- La actividad antimicrobiana de células enteras se determinó por microdilución en un caldo por uso del procedimiento recomendado por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS = Comité Nacional para Normas de Laboratorios Clínicos), Documento M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically" (= Métodos para ensayos de la susceptibilidad a la dilución para bacterias que crecen aeróbicamente) (que se incorpora por su referencia al presente documento) El compuesto se ensayó en diluciones en serie de razón doble que fluctúan entre 0,06 y 64 mcg/ml Se evaluó en el análisis una lista de 12 cepas Esta lista constaba de las siguientes cepas de laboratorio *Staphylococcus aureus* Oxford, *Streptococcus pneumoniae* R6, *Streptococcus pyogenes* CN10, *Enterococcus faecalis*
- 30
- 35

I, Haemophilus influenzae Q1, Escherichia coli DC0, E coli EES, E coli 7623 (AcrAB+), E coli 120 (AcrAB-), Klebsiella pneumoniae E70, Pseudomonas aeruginosa K799wt y Candida albicans GRI 681 La concentración inhibidora mínima (CIM) se determinó como la concentración más baja del compuesto que inhibía el crecimiento visible Un lector de espejos se usó para ayudar a determinar el punto final de CIM

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos de las realizaciones del presente invento

10 **N-Formil-N-hidroxi-4-fenil-butil-amina**

1a A una solución de 4-fenil-butanol (1 g) en diclorometano (35 ml) a 0°C se le añadió PDC (7,5 g) La suspensión resultante se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente La solución de reacción se filtró luego a través de una almohadilla de gel de sílice La concentración del material filtrado y la cromatografía con resolución rápida del residuo (en una mezcla de 20% de acetato de etilo y hexanos) proporcionó el 4-fenil-butanol (237 mg) como un aceite incoloro

1b Una solución de 4-fenil-butanol (237 mg) en pindina (3 ml) se trató con hidrocloruro de hidroxi-amina (134 mg) y se agitó durante una noche La solución de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 1 M Los materiales orgánicos se secaron y concentraron para proporcionar la oxima (259 mg) como una mezcla 1 1 de isómeros *cis* y *trans* en forma de un aceite incoloro

1c A una solución de la anterior oxima (259 mg) en metanol (10 ml) a 0°C se le añadieron 2 mg de anaranjado de metilo Con agitación, se añadió lentamente cianoborohidruro de sodio (130 mg) mientras que simultáneamente se añadía gota a gota una solución de una mezcla de HCl 6 M y metanol (1/1), en lo necesario para mantener el color rosa del indicador anaranjado de metilo Después de haber agitado a 0°C durante 1 h, la mezcla de reacción se llevó a un pH de 9 con NaOH 6 M, y la nueva mezcla de reacción se extrajo con diclorometano Los materiales orgánicos se secaron y concentraron para proporcionar la hidroxi-amina (244 mg) como un aceite incoloro

1d Una solución de la anterior hidroxi-amina (244 mg), anhídrido acético (750 mg) y ácido fórmico (8 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h La mezcla de reacción se purificó mediante extracción por uso de acetato de etilo e hidrógeno-carbonato de sodio acuoso Los materiales orgánicos se secaron y concentraron, y el residuo se purificó por HPLC (cromatografía de líquido a alta presión) de fase inversa para proporcionar la N-formil-N-hidroxi-4-fenil-butil-amina, como un aceite incoloro

Procediendo de una manera similar, pero reemplazando por los apropiados compuestos intermedios a los antes descritos, se prepararon los siguientes compuestos

N-Formil-N-hidroxi-3-fenil-propil-amina, aceite incoloro

N-Formil-N-hidroxi-3-(3-metil-2-piridil)propil-amina, aceite incoloro

N-Hidroxi-(3-fenoxi-etil)formamida, aceite incoloro

**5 N-Formil-N-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenoxi)etil-amina**

2a A una solución de O-(2-hidroxi-etil)resorcinol (4 g) e hidróxido de sodio (1,04 g) disueltos en metanol (60 ml) se le añadió bromuro de bencilo (4,44 g) y la mezcla resultante de reacción se agitó durante una noche. Después de este período de tiempo, se eliminaron en vacío aproximadamente 30 ml del metanol, y la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (100 ml). Los materiales orgánicos se lavaron con agua y con NaOH 1 N acuoso, se secaron y se concentraron para proporcionar 2-(3-benciloxi-fenoxi)etanol (5,03 g).

2b A una solución de 2-(3-benciloxi-fenoxi)etanol (5,03 g) y N-(*terc*-butoxi-carboniloxi)carbamato de *terc*-butilo (4,81 g) en THF seco se le añadió *triphenil*-fosfina (5,40 g), seguida por azo-dicarboxilato de diisopropilo (4,16 g). La solución de reacción se agitó durante 1 h, y luego la mayor parte del THF se eliminó en vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía con resolución rápida (en una mezcla de 10% de acetato de etilo y hexanos) para proporcionar la hidroxil-amina di-protegida (7,47 g).

2c. Una solución de la anterior hidroxil-amina protegida (4,5 g) en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y TFA 2:1 (45 ml) se agitó durante 1 h. Los disolventes se eliminaron en vacío, y el residuo resultante se disolvió dos veces en dicloroetano y se concentró con el fin de eliminar el TFA adicional. Luego el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Los materiales orgánicos se secaron y concentraron para proporcionar la hidroxil-amina (2,5 g) como un aceite de color de durazno pálido.

2d Una solución de anhídrido acético (0,36 ml) y ácido fórmico (0,16 ml) se dejó reposar a 50°C durante una hora. Después de haber enfriado, este anhídrido mixto se añadió a una solución de la anterior hidroxil-amina (1,0 g) y *tri*etil-amina (0,59 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de haber agitado durante 30 min, la mezcla de reacción se purificó por extracción por uso de una cantidad adicional de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Los materiales orgánicos se secaron y concentraron, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la N-formil-N-hidroxi-2-(3-benciloxi-fenoxi)etil-amina (300 mg) como un aceite incoloro.

Procediendo de una manera similar (Ejemplos 2b-2d) pero reemplazando por los apropiados compuestos intermedios a los antes descritos, se prepararon los siguientes compuestos:

N-Formil-N-hidroxi-2-(2,4,5-trifluoro-fenoxi)etil-amina aceite incoloro

38  
3A

N-Formil-N-hidroxi-2-(2-cloro-fenoxi)etil-amina, aceite incoloro

- 2e Una solución heterogénea de N-formil-N-hidroxi-2-(3-bencloxi-fenil)etil-amina (300 mg) y Pd/C (100 mg) en metanol (7 ml) se agitó bajo un globo con H<sub>2</sub> durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró luego a través de Celite, lavando con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El material filtrado se concentró para dar un aceite de color amarillo que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la N-formil-N-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenoxi)etil-amina como un material sólido de color blanco.

**Procedimiento general para la síntesis en fase sólida de éteres de**

10

**N-formil-N-hidroxi-amina**

- Si siguiendo los procedimientos bosquejados en los Ejemplos 1(a-c), el t-butil-dimetil-siloxi-acetaldehído se transforma en la hidroxi-amina (3-Eschema-3). El tratamiento de la hidroxi-amina con 1 equivalente de anhídrido mixto, preparado a partir de una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético (1:1), y 1 equivalente de trietil-amina en diclorometano proporciona la N-formil-N-hidroxi-amina como se representa en 4-Eschema-3. La carga de la N-formil-N-hidroxi-amina sobre una resina se consigue agitando una solución de una 2-cloro-tri-*t*-butil-resina, la N-formil-N-hidroxi-amina y trietil-amina en diclorometano durante una noche. Luego la resina se lava con diclorometano, tetrahidrofurano, y nuevamente diclorometano. El tratamiento de la resina cargada con TBAF en THF y la agitación durante 3 horas seguidos por un lavado con tetrahidrofurano, diclorometano, metanol y nuevamente diclorometano, proporciona el alcohol libre sobre la resina. El tratamiento del alcohol con el alcohol aromático apropiado en las condiciones de Mitsunobu (DIAD, PPh<sub>3</sub>, THF) durante una noche, seguido por un lavado con tetrahidrofurano (3 veces), diclorometano, DMF, tetrahidrofurano y diclorometano, proporcionan los éteres aromáticos como se representan en 7-Eschema-3. La separación de los productos desde el soporte se consigue por tratamiento de la resina con una solución de TFA al 5% en metanol durante 15 min, seguido por un lavado con diclorometano y luego metanol. Luego el material filtrado se concentra y purifica mediante una HPLC de fase inversa de alto rendimiento, para proporcionar los éteres tal como se representan en 8-Eschema-3.

- De acuerdo con este procedimiento, se prepararon los siguientes compuestos:  
N-Formil-N-hidroxi-2-(2-trifluorometil-fenoxi)etil-amina, material sólido de color blanco

N-Formil-N-hidroxi-2-(7-quinolinoxi)etil-amina, aceite incoloro

- 35 N-Formil-N-hidroxi-2-(3-bromo-fenoxi)etil-amina, material sólido de color blanco  
N-Formil-N-hidroxi-2-(2-bencloxi-fenoxi)etil-amina, material sólido de color blanco

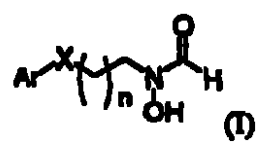
39  
35

- N-Formil-N-hidroxi-2-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)etil-amina, material sólido de color blanco
- N-Formil-N-hidroxi-2-(3,5-dicloro-fenoxi)etil-amina, material sólido de color blanco,
- 5 N-Formil-N-hidroxi-2-(2,3-dicloro-fenoxi)etil-amina, material sólido de color blanco
- N-Formil-N-hidroxi-2-[4-(3-metil-propionato)fenoxi]-etil-amina material sólido de color blanco
- N-Formil-N-hidroxi-2-(4-acetil-fenoxi)etil-amina, material sólido de color blanco
- 10 N-Formil-N-hidroxi-2-(5-isoquinolinoxi)etil-amina, aceite incoloro
- N-Formil-N-hidroxi-(4-cloro-3-metil-fenoxi)etil-amina, material sólido de color blanco
- N-Formil-N-hidroxi-2-(3-cloro-4-metil-fenoxi)etil-amina, material sólido de color blanco
- 15 N-Formil-N-hidroxi-2-(naftalen-1-iloxi)etil-amina, material sólido de color blanco
- N-Formil-N-hidroxi-2-(naftalen-2-iloxi)etil-amina, material sólido de color blanco

**REIVINDICACIONES**

1      Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)

5



en la que

10    X es C ó O,  
      n es 1 ó 2,

Ar es un grupo arilo seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, azaindolilo, pindilo, indolilo, quinolinilo, pirazinilo, bencenotiofenilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, naftilo, oxazolilo isotiazolilo, benzotiafenilo, furilo, pindazinilo, tienilo, benzofurilo, imidazolilo y tiazolilo, de manera tal que Ar puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido de uno a nueve carbonos, halo, alcoxi de uno de uno a nueve carbonos, hidroxi, amino, hidroxi alquilo de uno a nueve carbonos, alcoxi alquilo, en que los grupos alquilo y alquileo son independientemente de uno a nueve carbonos, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo, azaindolilo, carboxi y alcóxicarbonilo opcionalmente sustituidos

15

20

2      Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar se selecciona entre el grupo que consta de 3-fenil-5-azaindol y 5-isoquinolina

25

3      Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consta de  
N-formil-N-hidroxi-2-[3-(5-azaindol)fenoxi]etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-2-(5-isoquinolinox)etil-amina

4      Un método para tratar una infección bacteriana por administración de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) en el que

30

X es C ó O,  
n es 1 ó 2,

Ar es un grupo arilo seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, azaindolilo, piridilo, indolilo, quinolinilo, pirazinilo, bencenotiofenilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, naftilo, oxazolilo, isotiazolilo, benzotiafenilo, furilo, piridazinilo, benilo, benzofurilo, imidazolilo y tiazolilo, de manera tal que Ar puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido de uno a nueve carbonos, halo, alcoxi de uno de uno a nueve

35

37  
41

carbonos, hidrox, amino, hidroxalquilo de uno a nueve carbonos, alcohalquilo, en que los grupos alquilo y alquileo son independientemente de uno a nueve carbonos, anillo opcionalmente sustituido o heteroanillo, azaindolo, carboxi y alcoxycarbonilo opcionalmente sustituidos

- 5            5            Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en que el grupo Ar está seleccionado entre el grupo que consta de  
3-fenil-5-azaindol, 7-quinolina, 5-isoquinolina, fenilo, 3-metil-2-piridilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2-benciloxi-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 4-(3-metil-propionato)fenilo, 4-acetil-fenilo, 4-cloro-3-metil-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, naftaleno, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo y 3-hidrox-fenilo
- 10            6            Un método de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consta de  
N-formil-N-hidroxi-2-[3-(5-azaindol)fenoxi]etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-2-(7-quinolinoxi)etil-amina  
15            N-formil-N hidroxi-2-(5-isoquinolinoxi)etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-3-fenil-propil-amina  
N-formil-N-hidroxi-4-fenil-butil-amina  
N-formil-N-hidroxi-3-(3-metil-2-piridil)propil-amina  
N-hidroxi-(2-fenoxi-etil)formamida  
20            N-formil-N-hidroxi-2-(2-trifluorometil-fenoxi)etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-2-(3-bromo-fenoxi)etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-2-(2-benciloxi-fenoxi)etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-2-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-2-(3,5-dicloro-fenoxi)etil-amina  
25            N-formil-N-hidroxi-2-(2,3-dicloro-fenoxi)etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-2-[4-(3-metil-propionato)fenoxi]etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-2-(4-acetil-fenoxi)etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-2-(4-cloro-3-metil-fenoxi)etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-2-(3-cloro-4-metil-fenoxi)etil-amina  
30            N-formil-N-hidroxi-2-(naftalen-1-iloxi)etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-2-(naftalen-2-iloxi)etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-2-(2,4,5-trifluoro-fenoxi)etil-amina  
N-formil-N-hidroxi-2-(2-cloro-fenoxi)etil-amina y  
N-formil-N-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenoxi)etil-amina  
35            7            Un método de acuerdo con la reivindicación 6 de tratar una infección bacteriana (inclusive una infección del tracto respiratorio (ITR) y/o las TPP (estafilococos, estreptococos y enterococos) Gram-positivas

# PATENT COOPERATION TREATY

30  
43

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To SOMA G SIMON  
GLAXOSMITHKLINE  
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY  
UW5220  
700 SWEDELAND ROAD P O BOX 1539  
KING OF PRUSSIA PA 19406-0939

## PCT

### NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

|                                                            |                                                                      |                                                          |  |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--|
| Date of Mailing<br>(day/month/year) <b>14 MAR 2002</b>     |                                                                      |                                                          |  |
| Applicant's or agent's file reference<br><br><b>P51129</b> |                                                                      | <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>                            |  |
| International application No.<br><br><b>PCT/US01/14598</b> | International filing date (day/month/year)<br><br><b>04 MAY 2001</b> | Priority Date (day/month/year)<br><br><b>05 MAY 2000</b> |  |
| Applicant<br><br><b>SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION</b>     |                                                                      |                                                          |  |

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international
2. A copy of the report and its annexes, if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/501).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

|                                                                                                                                                        |                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Name and mailing address of the IPEA/US<br>Commissioner of Patents and Trademarks<br>Box PCT<br>Washington, D.C. 20591<br>Facsimile No. (703) 505-5250 | Authorized officer<br><b>BERNARD DENZ</b><br><i>[Signature]</i><br>Telephone No. (703) 505-1935 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

39 144

|                                                                                                               |                                                                                                                        |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>P51199                                                               | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |                                               |
| International application No.<br>PCT/US01/14595                                                               | International filing date (day/month/year)<br>04 MAY 2001                                                              | Priority date (day/month/year)<br>05 MAY 2000 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>Please See Supplemental Sheet |                                                                                                                        |                                               |
| Applicant<br>SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION                                                                   |                                                                                                                        |                                               |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 0 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items.

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

III ☐ Non establishment of report with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

IV ☐ Lack of unity of invention

V ☒ Reasoned statement under Article 35(3) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

|                                                                                                                        |                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Date of submission of the demand<br>21 NOVEMBER 2001                                                                   | Date of completion of this report<br>21 FEBRUARY 2002       |
| Name and mailing address of the IPEA/US<br>Commissioner of Patents and Trademarks<br>Box PCT<br>Washington, D.C. 20581 | Authorized officer<br><i>James Bridges</i><br>BERNARD DENTZ |
| Facsimile No. (703) 305-8250                                                                                           | Telephone No. (703) 305-1225                                |

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT/US01/14593

45  
40

## I. Basis of the report

## 1 With regard to the elements of the international application \*

- ☒ the international application as originally filed  
☒ the description  
pages 1-14 as originally filed  
pages NONE filed with the demand  
pages NONE, filed with the letter of

- ☒ the claims  
pages 15-17 as originally filed  
pages NONE as amended (together with any statement) under Article 19  
pages NONE filed with the demand  
pages NONE filed with the letter of

- ☒ the drawings  
pages NONE as originally filed  
pages NONE filed with the demand  
pages NONE filed with the letter of

- ☒ the sequence listing part of the description  
pages NONE as originally filed  
pages NONE filed with the demand  
pages NONE, filed with the letter of

2 With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.  
These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23 1(b))  
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))  
☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55 2 and/or 55.3).

## 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in printed form  
☐ filed together with the international application in computer readable form  
☐ furnished subsequently to this Authority in written form  
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.  
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.  
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4 ☒ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☒ the description, pages NONE  
☒ the claims, Nos NONE  
☒ the drawings sheets/fig NONE

5 ☐ This report has been drawn as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)) \*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)

\*\*Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US01/14503

41

**V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1 statement**

**Novelty (N)**

Claims 1-7 YES

Claims NONE NO

**Inventive Step (IS)**

Claims 1-7 YES

Claims NONE NO

**Industrial Applicability (IA)**

Claims 1-7 YES

Claims NONE NO

**2 citations and explanations (Rule 70 7)**

Claims 1-7 meet the criteria set out in PCT Article 35(2)-(4), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant anti-bacterial compounds and anti-bacterial methods using said compounds

NEW CITATIONS

NONE

47  
42

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/US01/14508

Supplemental Box  
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Boxes I VIII Sheet 10

**CLASSIFICATION**  
The International Patent Classification (IPC) and/or the National classification are as listed below  
IPC(7) A61K 31/495 31/47 31/195 C07D 241/18 217/02 261/12 263/36 275/03 277/34 233/70 471/04 and US CI  
514/575 300 255 307 544/408 546/113 141 548/187

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US01/14506

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(y) Please See Extra Sheet.

US CL 514/575, 800, 855, 807; 544/408; 546/118, 141 548/187

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)

U.S. 514/575, 800, 855, 807; 544/408; 546/118, 141 548/187

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 practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | US 3,282,986 A (KACZKA) 01 November 1966                                           | 1-7                   |

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

|                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents                                                                                                                                    | "F" Later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but aimed to understand the principle or theory underlying the invention                                              |
| "A" Document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                   | "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                                                                     |
| "F" Earlier document published on or after the international filing date                                                                                                   | "T" 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 |
| "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 (to be specified) | "G" 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 relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                                | "G" 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 |
| "P" Document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                     | "G" 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 |

Date of the actual completion of the international search

28 JUNE 2001

Date of mailing of the international search report

17 JUL 2001

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 805-6880

Authorized officer

BERNARD DENTZ

Telephone No. (703) 805-1255

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)\*

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US01/14000

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER: IPC (7)

Asik 51/405 51/47 51/105; C07D 241/18, 217/02, 281/18, 263/18, 275/03, 277/04, 282/70, 471/04

50  
44

## REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

|                                                                                                              | USUARIO               | RADICADOR |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| <b>PATENTE DE INVENCION</b> ✓                                                                                | ( )                   | ( ✓ )     |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                                                 | ( )                   | ( ✓ )     |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )                   | ( ✓ )     |
| - Descripción de la invención.                                                                               | ( )                   | ( ✓ )     |
| - Dibujos de ser estos pertinentes.                                                                          | ( )                   | ( ✓ )     |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )                   | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( ✓ )                                                                                        | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |
| <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b> ( )                                                                                 |                       |           |
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial                                             | ( )                   | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.                         | ( )                   | ( )       |
| - Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | ( )                   | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                              | ( )                   | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |
| <b>ESQUEMA DE TRAZADO</b> ( )                                                                                |                       |           |
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado                                            | ( )                   | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud                          | ( )                   | ( )       |
| - Representación gráfica del esquema de trazado                                                              | ( )                   | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                              | ( )                   | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |

Firma Responsable.

*[Firma manuscrita]*

Fecha



2020  
Bogotá, D C ,

Doctor  
Alvaro Correa Ordoñez  
Apoderado  
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Oficio N° 06365

|                |                                   |                |
|----------------|-----------------------------------|----------------|
| <b>ASUNTO:</b> | <b>Radicación N°</b>              | 02-100317      |
|                | <b>Solicitud Internacional</b>    | PCT/US01/14593 |
|                | <b>Fecha Inicio fase nacional</b> | 05/12/2002     |
|                | <b>Trámite</b>                    | 011            |
|                | <b>Evento</b>                     | 379            |
|                | <b>Actuación</b>                  | 330            |
|                | <b>Folios</b>                     | 001            |

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

- ☐ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 38.2 b) del tratado PCT)
- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486)

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

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

  
**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

08 AGO 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, \_\_\_\_\_