

PETITORIO

49

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 100318 00

Español

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación : 02100318 00000000 Folios: 49
Fecha (AMD): 2002-11-09 17:30:41
Trámite : 011 PCT-PATENT 179 FASE NADI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

1

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

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

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

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

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Btá TP 74.295

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/US01/14578

Fecha Mayo 4, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/85160

Fecha Noviembre 15, 2001

6

Título (54)

INHIBIDORES DE LA PEPTIDO-DESFORMILASA.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/19

8

Prioridad

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 5, 2000

(31) Número de Solicitud

60/202,288

10

ANEXOS

2

- ☒ 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 CARATERISTICA

12

Solicitud de la concesión de la patente



43

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,151
FECHA : SEPTIEMBRE 23 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radiacion : 02100318 00000000

Folios: 49

Fecha (AMD): 2002-11-05 17:30:41

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3135146	23/09/2002	38,825,000.00

***** CONCEPTO *****

ANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

ON: 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

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & M^CKENZIE

AVENIDA 82 No. 10-62, 6° Piso
TELÉFONO: (57-1) 634-1500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERNET.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

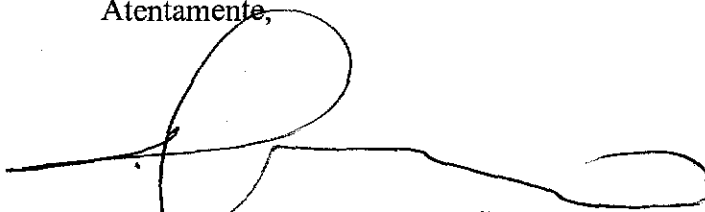
E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada : "INHIBIDORES DE LA PEPTIDO-
DESFORMILASA".
Solicitante : SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor y vecino de Bogotá. D.C.,
identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado
de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que
SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor
CARLOS R. OLARTE identificado con la cédula de ciudadanía número
79.782.747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional número 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,



ALVARO CORREA-ORDOÑEZ

C.C. No. 79.143.366 de Usaquén

PA Toile

7
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

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
COPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 NOV 2002
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ANA NAVARRO DE SANTANA
NOTARIA ONCE (1)

Harrisburg, 13 de abril de 1998

PENNSYLVANIA, SS:

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 2128
DE MINJUSTICIA

8
6

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

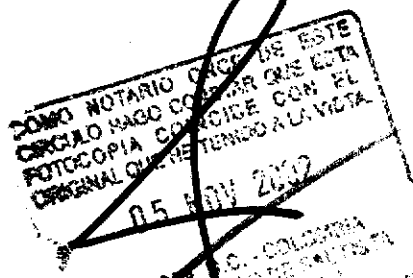
MUNICIPALIDAD DE UPPER MERION, CONDADO DE MONTGOMERY

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
RESOLUCION No. 2122
DE MINISTRIA

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



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.*

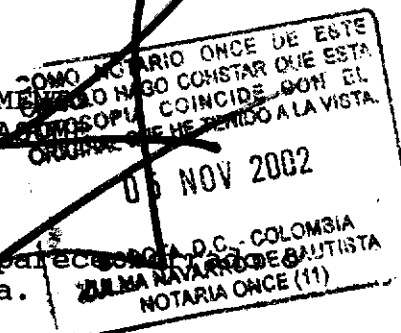
En testimonio de lo cual, yo, Madeleine K. Albright, Secretaria de Estado, he hecho estampar aquí el sello del Departamento de Estado y he hecho suscribir mi nombre por el Oficial de Autenticaciones del citado Departamento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, a los quince días del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



MISSA L. K. SA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 2128
DE MINJUSTICIA

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
DE MINJUSTICIA

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAY - 6 AM 201

JEFE DE LEGACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

RELACIONES
EXTERIORES

214

RECEBE EN CL
11 DE SEPT
1998

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

05 NOV 2002

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
JULIANA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 934

EL CONSULADO DE COLOMBIA
CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de Patrick O. Hotchiff
quien el día 15-Abril-1998
desempeñaba las funciones de oficial Autenticación-Dpto
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con estado. - certificado

Dado en Washington, D.C. a los dieciséis (16) días del mes de Abril mil novecientos noventa y ocho (1998).

Pagado Impuesto de Timbre US\$ 6
Pagado Derecho Consular 15
Total 21

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

Patricia Cortes
PATRICIA CORTES CRUZ
Viceconsul

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO DEBO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 NOV 2002

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
JULIA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

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.

Madeleine K. Albright
Secretary of State
By *Phyllis D. Newman*
Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
USC 2657; 22 USC 2651a; 5 USC
301; 28 USC 1733 et. seq.; 8 USC
1443(f); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure.

* FOR THE CONTENTS OF THE
DOCUMENT, THE DEPARTMENT ASSUMES
RESPONSIBILITY

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FIRMA COINCIDE CON EL
FIRMA QUE TENIDO A LA VISTA

15 NOV 2002

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

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NARANJO DE DANTISTA
NOTARIA ONCE (11)

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
written.



COMO NOTARIO JONCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
85 NOV 2002

BOGOT, C. Secretary of the Commonwealth
JUAN NAVARRO DE SAUTAYA
NOTARIA JONCE (11)

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1400

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 end 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
Pennsylvania, USA

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, desistir 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 facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

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

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

13

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 9th day of April

A los 9 dias del mes de abril

19 98, the undersigned Notary

de 19 98, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

That Stephen Venetianer

1. Que Stephen Venetianer

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

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

set his hand on the foregoing document.

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

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

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

of the juridical person

de la persona jurídica

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

4. That the juridical person
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

4. Que la persona jurídica
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

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

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

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.

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

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

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

6. Que 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:

COMO NOTARIO QUE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
COPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE SE TENDIO A LA VISTA.
05 NOV 2005

SH35
14

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/85160 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/19**
- (21) International Application Number: **PCT/US01/14578**
- (22) International Filing Date: **4 May 2001 (04.05.2001)**
- (25) Filing Language: **English**
- (26) Publication Language: **English**
- (30) Priority Data:
60/202,288 5 May 2000 (05.05.2000) US
60/237,518 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, BY, 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
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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.

WO 01/85160 A1

(54) Title: **PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITORS**

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

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
10 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
15 referred to as the methionine cycle (Figure 1)

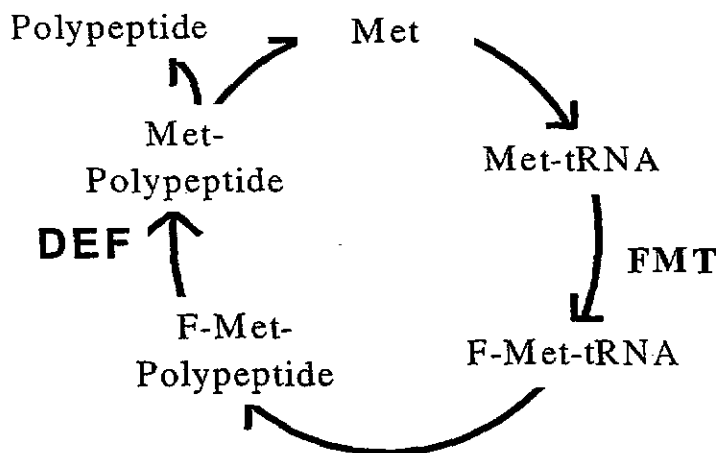


Figure 1. The methionine cycle.

To date, polypeptide deformylase homologous genes have been found in bacteria, in
20 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

X = O;

Ar is optionally substituted phenyl wherein the substituent is, independently, one, two, or three substituents selected from the group consisting of optionally substituted alkyl or cycloalkyl having one to nine carbons, halo, alkoxy
5 having one to nine carbons, hydroxy, hydroxyalkyl having one to nine carbons, alkoxyalkyl, wherein the alkyl and alkylene groups are independently of one to nine carbons;

Y is selected from the group consisting of a covalent bond, oxygen, alkylene of two to four carbon atoms, alkenylene of two carbon atoms, alkynylene of two
10 carbon atoms, S(O)_p, C(O), wherein p is 0-2;

Ar₂ is an aryl group selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, and isothiazolyl; such that Ar₂ may be optionally substituted with one, two, or three substituents selected from the group consisting of optionally substituted alkyl or cycloalkyl
15 having one to nine carbons, halo, alkoxy of one to nine carbons, hydroxy, hydroxyalkyl of one to nine carbons, alkoxyalkyl, wherein the alkyl and alkylene groups are independently of one to nine carbons; and cyano.

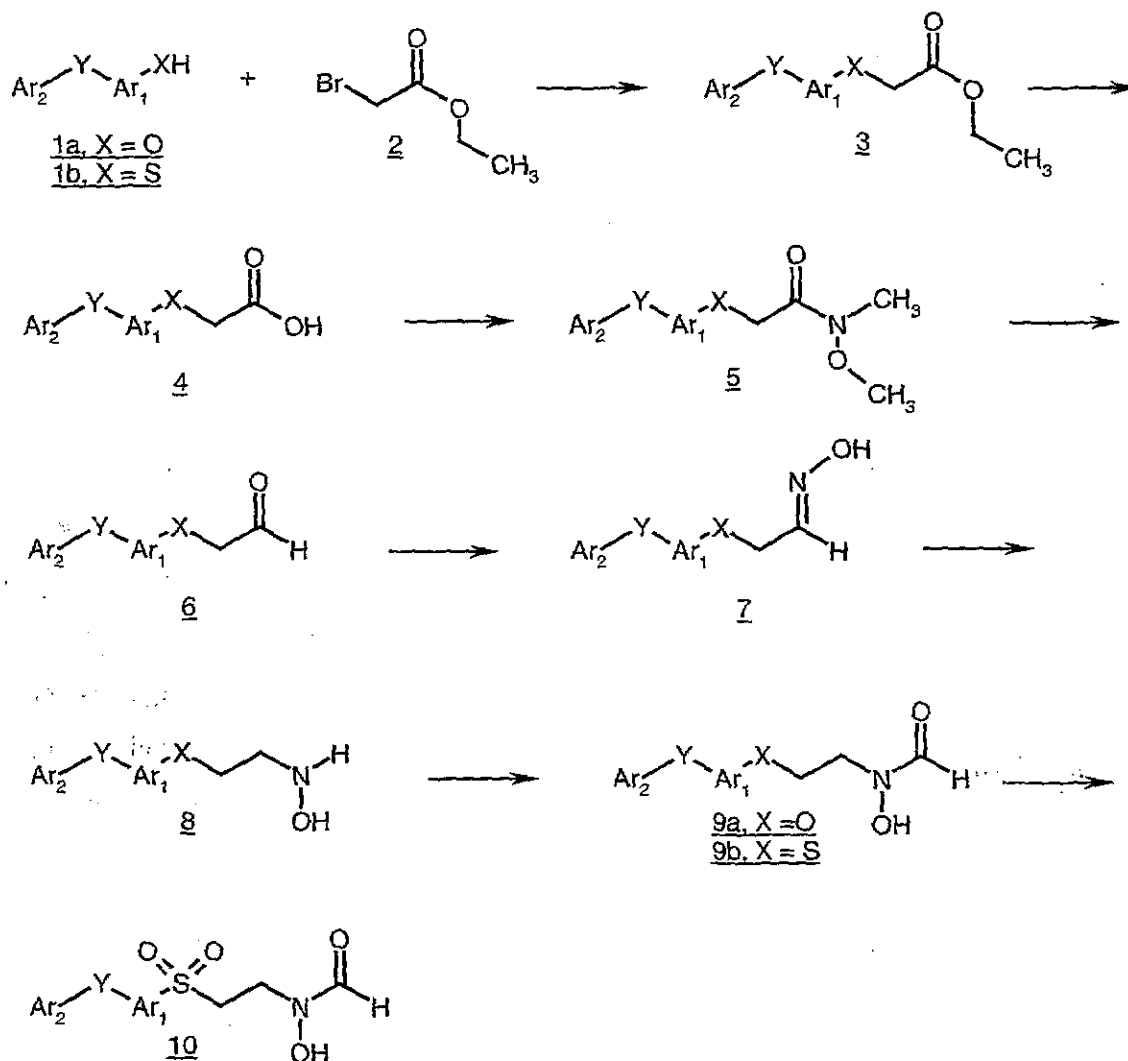
As used herein, "alkyl" refers to an optionally substituted hydrocarbon group joined together by single carbon-carbon bonds. The alkyl hydrocarbon group may
20 be linear, branched or cyclic, saturated or unsaturated. Preferably, the group is linear. Preferably, the group is unsubstituted. Preferably, the group is saturated. Preferred alkyl moieties are C₁₋₄ alkyl, most preferably methyl.

As used herein, "aryl" refers to an optionally substituted aromatic group with at least one ring having a conjugated pi-electron system, containing up to two
25 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.

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

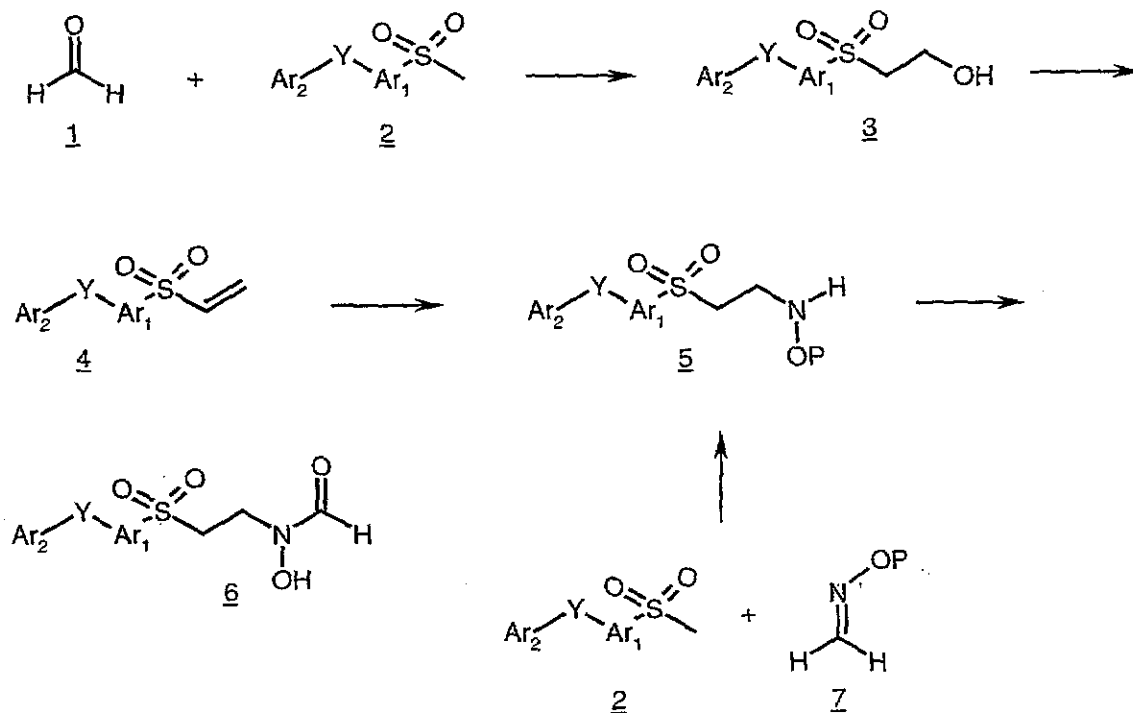
N-Formyl-N-hydroxy-2-(*m*-biphenoxy)ethylamine;

Scheme 1



- As shown in Scheme 1, alkylation of phenol 1a-Scheme 1 or aryl thiol 1b-Scheme 1 with ethyl bromoacetate (2-Scheme-1) can be accomplished in the presence of base, preferably potassium carbonate, in a polar solvent, preferably DMF, to provide 3-Scheme 2, which can be subsequently hydrolyzed to 4-Scheme 1 by treatment with aqueous base, preferably lithium hydroxide in a solvent mixture, preferably water and dioxane. Amide 5-Scheme 1 can be prepared by coupling N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride to 4-Scheme 1 with a coupling agent, preferably bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride (BOP-Cl). Treatment of 5-Scheme 1 with a reducing agent, preferably excess lithium aluminum hydride or diisobutyl aluminum hydride, in an inert solvent, preferably THF, provides aldehyde

Scheme 2



5

Scheme 2 illustrates an alternate synthesis of the sulfones 6-Scheme 2. Deprotonation of the sulfone 2-Scheme 2 with a base, such as LDA, followed by addition to a formaldehyde 1-Scheme 2 gives alcohol 3-Scheme 2, which can be

10 dehydrated either by reaction with acid, such as a toluene sulfonic acid, or by a stepwise 2-step procedure (first converting the alcohol into a leaving group, such as mesylate via treatment with mesyl chloride and triethylamine, then eliminating with a base, preferably 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene). Reaction of the olefin 4-Scheme 2 with an O-protected hydroxylamine, preferably O-benzyl, gives the adduct

15 5-Scheme 2. The sulfone 5-Scheme 2 can also be prepared directly via the deprotonation of sulfone 2-Scheme 2 with a base, such as n-BuLi, and subsequent addition, preferably in the presence of boron trifluoride etherate, to O-protected oxime 7-Scheme 2. Formylation of 5-Scheme 2 as previously described in Scheme

with O-benzylhydroxylamine hydrochloride in a solvent such as pyridine.

Reduction of the oxime using sodium cyanoborohydride under acidic conditions provides O-benzyloxyamine 3-Scheme-4, and formylation using the mixed

anhydride prepared from formic acid and acetic anhydride provides N-formyl-N-(O-benzyloxy)amine 4-Scheme-4. The N-formyl-N-(O-benzyloxy)amine 4-Scheme-4 is

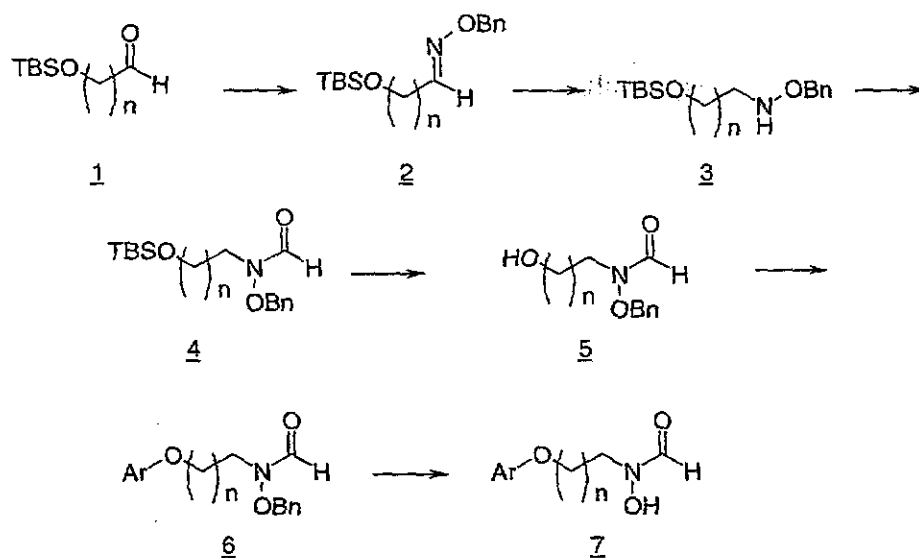
then deprotected using tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran, providing

5-Scheme-4. Treatment of the free hydroxyl with aromatic alcohols under

Mitsunobu conditions, followed by catalytic hydrogenation using Pd/C provides aryl N-formyl-N-hydroxylamines 7-Scheme-4.

10

Scheme 4



15

The foregoing may be better understood by reference to the following examples which illustrate the methods by which the compounds of the invention may be prepared and are not intended to limit the scope of the invention as defined in the appended claims.

20
of the reaction mixture through a pad of Celite and concentration of the filtrate provided the crude N-formyl-N-hydroxylamine. Purification by reverse-phase HPLC provided N-Formyl-N-hydroxy-2-(*m*-biphenoxy)ethylamine, as a white solid.

5 General procedure for synthesis of N-formyl-N-hydroxylamine ethers

1a. A solution of *t*-butyldimethylsilyloxy-acetaldehyde in pyridine was treated with hydroxylamine hydrochloride and stirred overnight. The reaction solution was diluted with dichloromethane and extracted with 1M HCl. The organics were dried and concentrated to provide the oxime as a 1:1 mixture of *cis* and *trans* isomers as a colorless oil.

1b. To a solution of the above oxime in methanol at 0 °C was added 2 mg of methyl orange. With stirring, sodium cyanoborohydride 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 15 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 as a colorless oil.

1c. 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, followed by an extractive workup using dichloromethane and 1M HCl, 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-chlorotriyl 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, PPh₃, THF) overnight, followed by washing with tetrahydrofuran (3 times), dichloromethane, DMF, tetrahydrofuran, and dichloromethane, provides the aromatic ethers as in 7-Scheme-

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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

 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
30 of Formula (I).

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
5 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.

3. A method according to claim 1 of treating a bacterial infection (including respiratory tract infection (RTI) and/or the Gram+ TPP (staphylococci, strepococci, 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).

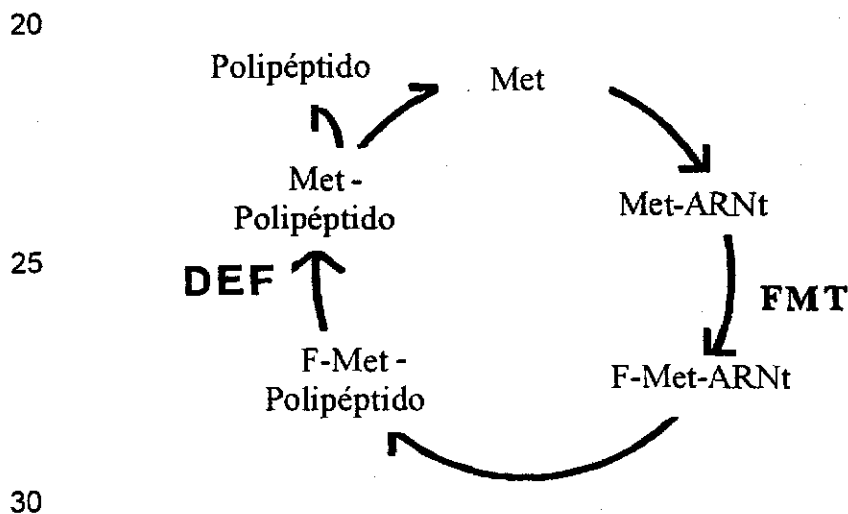


Figura 1. El ciclo de la metionina.

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, 5 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 10 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 15 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 procariotas (Kozak, M. Microbiol. Rev. 47, 1-45, 1983). Por lo tanto, los inhibidores de la PDF pueden servir 20 potencialmente como agentes anti-bacterianos de amplio espectro.

SUMARIO DEL INVENTO

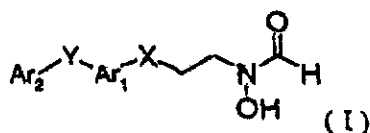
El presente invento implica a nuevos compuestos anti-bacterianos representados 25 por la fórmula (I) presentada seguidamente y a su uso como inhibidores de la PDF.

El presente invento proporciona además métodos para inhibir 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.

30

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

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



5

en la que:

$\text{X} = \text{O}$;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido en el que la sustitución consiste, independientemente, en uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que
10 consta de alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de uno a nueve carbonos, halo, alcoxi que tiene de uno a nueve carbonos, hidroxil, hidroxialquilo que tiene de uno a nueve carbonos, alcoxialquilo, en que los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a nueve carbonos;

Y se selecciona entre el conjunto que consta de un enlace covalente, oxígeno, alquilenos de dos a cuatro átomos de carbono, alquilenos de dos átomos de carbono, alquilenos de dos átomos de carbono, $\text{S}(\text{O})_p$, $\text{C}(\text{O})$, en que p es 0-2;

Ar_2 es un grupo arilo seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo; de manera tal que Ar_2 puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes
20 seleccionados entre el grupo que consta de alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de uno a nueve carbonos, halo, alcoxi de uno a nueve carbonos, hidroxil, hidroxialquilo de uno a nueve carbonos, alcoxialquilo, en que los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a nueve carbonos; y ciano.

Como se usa en el presente contexto, el término "alquilo" se refiere a un grupo
25 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_{1-4} , lo más preferiblemente metilo.

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

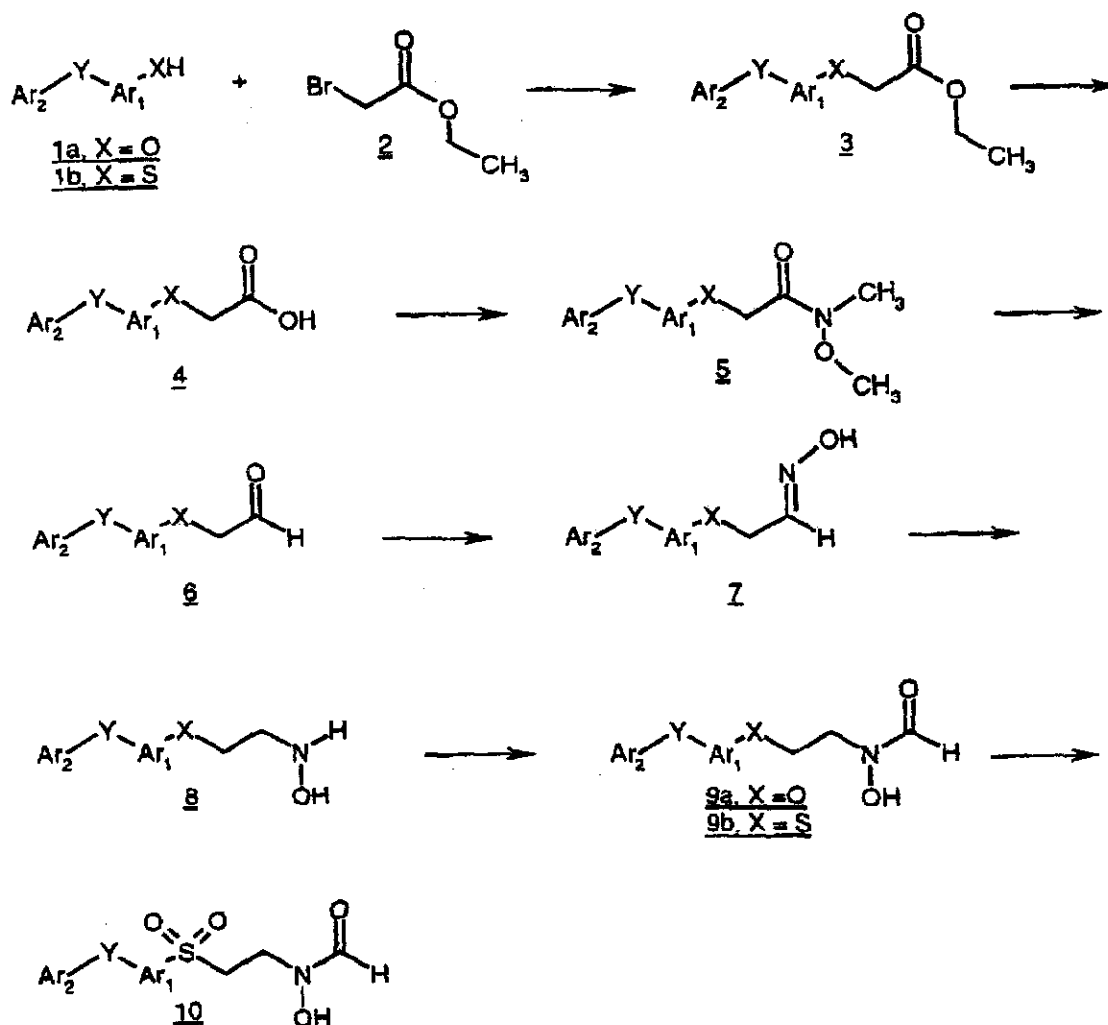
Compuestos preferidos útiles en el presente invento se seleccionan entre el grupo que consta de:

N-formil-N-hidroxi-2-(*m*-bifenoxi)etil-amina;
N-formil-N-hidroxi-2-[(4-fenoxi)fenoxi]etil-amina; y
N-formil-N-hidroxi-2-(3-benzoil-fenoxi)etil-amina.

5 También se incluyen en el presente invento sales y complejos farmacéuticamente aceptables. Son preferidas las sales hidrocloruros, 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.

10 Los compuestos y procedimientos del presente invento se comprenderán mejor en conexión con los siguientes esquemas de síntesis, que son meramente ilustrativos de los métodos mediante los que se pueden preparar los compuestos del invento y no están destinados a limitar el alcance del invento como se define en las reivindicaciones adjuntas. Procedimientos representativos se bosquejan en los siguientes Esquemas 1
15 y 2.

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que les siguen son: THF para tetrahidrofurano y DMF para N,N-dimetil-formamida.

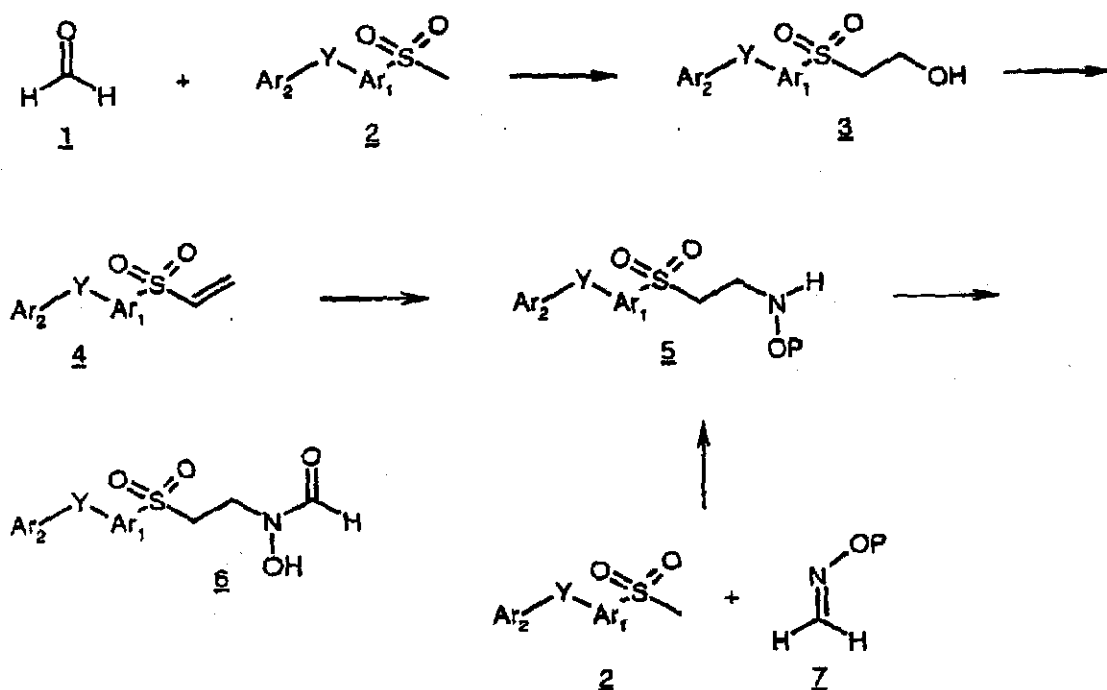
Esquema 1

- Como se muestra en el Esquema 1, la alquilación del fenol 1a-Esquema-1 o del aril-tiol 1b-Esquema-1 con bromoacetato de etilo (2-Esquema-1) se puede conseguir en la presencia de una base, preferiblemente carbonato de potasio, en el seno de un disolvente polar, preferiblemente DMF, para proporcionar el compuesto 3-Esquema-2, que subsiguientemente se puede hidrolizar para dar el compuesto 4-Esquema 1 por tratamiento con una base acuosa, preferiblemente hidróxido de litio en una mezcla de disolventes, preferiblemente agua y dioxano. La amida 5-Esquema-1 se puede preparar acoplando el hidrocloreuro de N,O-dimetil-hidroxil-amina al compuesto 4-Esquema-1 con un agente de acoplamiento, preferiblemente cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl). El tratamiento del compuesto 5-Esquema-1 con un agente reductor, preferiblemente hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutil-aluminio en exceso, en el seno de un disolvente inerte, preferiblemente THF, proporciona el aldehído 6-

Esquema-1. Este aldehído se puede convertir en la correspondiente oxima 7-Esquema 1 por tratamiento con hidrocloruro de hidroxil-amina en un disolvente hidroxílico, preferiblemente etanol, con una cantidad catalítica de una base, preferiblemente piridina. El tratamiento del compuesto 7-Esquema-1 con un agente reductor, 5 preferiblemente un complejo de borano y piridina, en el seno de un disolvente hidroxílico, preferiblemente etanol, y la adición de ácido clorhídrico acuoso en exceso proporciona la correspondiente hidroxil-amina 8-Esquema 1, que se puede tratar con un agente de formilación, preferiblemente anhídrido fórmico-acético, en disolventes tales como THF o diclorometano, para proporcionar el ácido hidroxámico 9-Esquema-1. Los 10 compuestos en los que $X = S$ se pueden convertir en las sulfonas 10-Esquema-1 mediante oxidación con un apropiado oxidante, tal como ácido m-cloro-perbenzoico u oxona.

Dependiendo de la naturaleza de los grupos sustituyentes de Ar_1 y Ar_2 , se pueden requerir una protección y una subsiguiente desprotección de otros grupos 15 reactivos para completar satisfactoriamente las secuencias de síntesis descritas. Los grupos protectores corrientemente usados se describen en la obra de Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (Grupos protectores en síntesis orgánicas), (John Wiley & Sons, Nueva York (1981)), que se incorpora por su referencia al presente documento.

Esquema 2



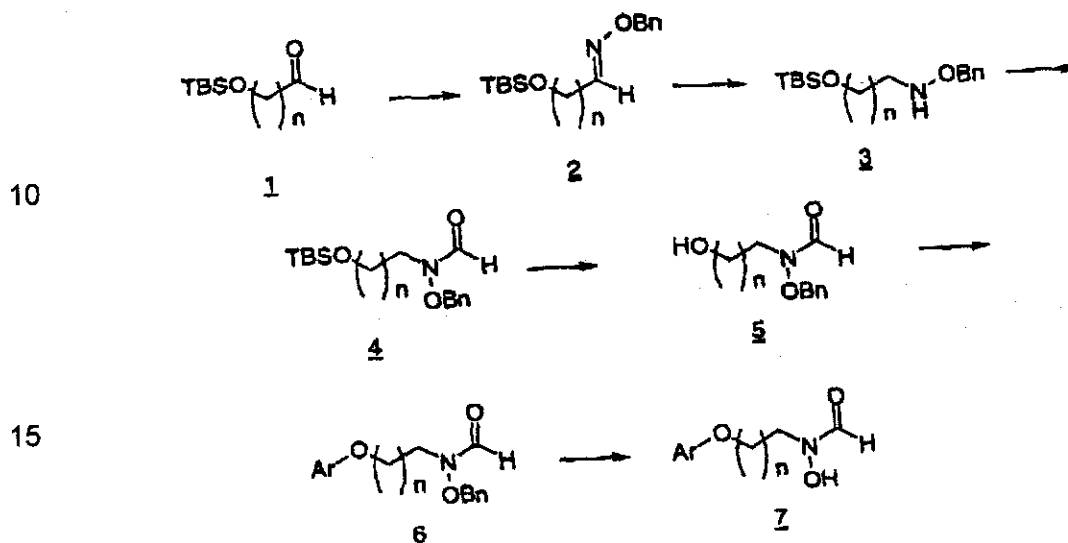
El Esquema 2 ilustra una síntesis alternativa de las sulfonas 6-Esquema-2. La desprotonación de la sulfona 2-Esquema-2 con una base, tal como LDA, seguido por la adición a un formaldehído 1-Esquema 2 proporciona el alcohol 3-Esquema 2, que se puede deshidratar o bien por reacción con un ácido, tal como ácido tolueno-sulfónico o por un procedimiento escalonado de 2 operaciones (en primer lugar, convertir el alcohol en un grupo lábil, tal como el mesilato, mediante tratamiento con cloruro de mesilo y trietil-amina, y luego eliminarlo con una base, preferiblemente 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno). La reacción de la olefina 4-Esquema-2 con una hidroxil-amina protegida en O, preferiblemente con bencilo en O, proporciona el aducto 5-Esquema 2. La sulfona 5-Esquema-2 se puede preparar también directamente por medio de la desprotonación de la sulfona 2-Esquema-2 con una base, tal como n-BuLi, y la subsiguiente reacción por adición, preferiblemente en la presencia de eterato de trifluoruro de boro, con la oxima protegida en O 7-Esquema-2. La formulación del compuesto 5-Esquema 2 como se ha descrito anteriormente en el Esquema 1 seguida por la eliminación del grupo protector, preferiblemente en condiciones de hidrogenación para los compuestos en los que P es bencilo, proporciona la sulfona 6-Esquema-2.

El Esquema 3 ilustra una nueva síntesis alternativa de los compuestos reivindicados. La oxima 2-Esquema-3 se puede preparar por tratamiento del aldehído

tratamiento del grupo hidroxilo libre con alcoholes aromáticos en las condiciones de Mitsunobu, seguido por hidrogenación catalítica por uso de Pd/C, proporciona las aril-N-formil-N-hidroxi-aminas 7-Esquema-4.

5

Esquema 4



Lo que antecede se puede comprender mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos que ilustran los métodos mediante los cuales los compuestos del presente invento se pueden preparar, y no están destinados a limitar el alcance del invento como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

25 **N-Formil-N-hidroxi-2-(m-bifenoxi)etil-amina, 1a.** Una solución de *t*-butil-dimetil-sililoxi-acetaldehído (500 mg) en piridina (5 ml) se trató con hidrocloreuro de O-bencil-hidroxi-amina (551 mg) y se agitó durante 90 min. La solución de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con HCl 1 M. Los materiales orgánicos se secaron y concentraron para proporcionar la oxima (784 mg) como una mezcla 1:1 de los isómeros *cis* y *trans* en forma de un aceite incoloro.

30 1c. A una solución de la anterior oxima (784 mg) en metanol (14 ml) a 0°C se le añadieron 2 mg de anaranjado de metilo. Con agitación, se añadió lentamente cianoborohidruro de sodio (230 mg) mientras que se añadía gota a gota simultáneamente 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 amina reducida (780 mg) como un aceite incoloro.

1d. El tratamiento de la O-benciloxi-amina (460 mg) con trietil-amina (280 mg) y el anhídrido mixto, preparado a partir de ácido fórmico (127 mg) y anhídrido acético (283 mg) en el seno de diclorometano (8 ml), seguido por un tratamiento de extracción por uso de HCl 1 M, proporcionaron la N-formil-N-benciloxi-amina (490 mg).

1e. A una solución de la anterior N-formil-N-benciloxi-amina (490 mg) en THF (7 ml) se le añadió TBAF (1,67 ml de una solución 1 M en THF). Después de haber agitado durante 45 min, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y las capas se separaron. Los materiales orgánicos se secaron y concentraron para proporcionar el alcohol (300 mg).

1f. A una solución del anterior alcohol (70 mg) y *m*-fenil-fenol (61 mg) en THF (2 ml) se le añadió azo-dicarboxilato de diisopropilo (80 mg) seguido por trifenil-fosfina (94 mg). Después de haber agitado durante una noche, la mezcla de reacción se eluyó a través de una columna de gel de sílice (eluyendo con una mezcla de 25% de acetato de etilo y hexanos). La concentración de las fracciones recogidas apropiadas proporcionó el aril-éter (115 mg).

1g. Una suspensión del anterior aril-éter (115 mg) y Pd/C (20 mg) en metanol (6 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 90 min. La filtración de la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y la concentración del material filtrado proporcionaron la N-formil-N-hidroxil-amina bruta. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó la N-formil-N-hidroxi-2-(*m*-bifenoxi)etil-amina como un material sólido de color blanco.

Procedimiento general para la síntesis de éteres de N-formil-N-hidroxil-amina

1a. Una solución de *t*-butil-dimetil-sililoxi-acetaldehído en piridina se trató con hidrocloreuro de hidroxil-amina y se agitó durante una noche. La solución de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con HCl 1 M. Los materiales orgánicos se secaron y concentraron para proporcionar la oxima en forma de una mezcla 1:1 de isómeros *cis* y *trans* como un aceite incoloro.

1b. A una solución de la anterior oxima en metanol a 0°C se le añadieron 2 mg de anaranjado de metilo. Con agitación, se añadió lentamente ciano-borohidruro de sodio 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 mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Los materiales orgánicos se secaron y concentraron para proporcionar la hidroxil-amina como un aceite incoloro.

que son activas cuando se administran por vía oral, se pueden formular como jarabes, tabletas, cápsulas, cremas y pastillas rómbicas. Una formulación de jarabe consistirá por lo general en una suspensión o solución del compuesto o la sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerol o agua con un agente saboreante o colorante. Cuando la composición está en la forma de una tableta, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico que se use rutinariamente para preparar 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.

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.

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 tricloro-fluorometano.

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 glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales de bajo punto de fusión o sus compuestos análogos sintéticos.

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.

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 alrededor 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.

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:

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 & Meinnel, (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 secundarias. 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.

Análisis de la actividad antimicrobiana

La actividad antimicrobiana de células enteras se determinó por microdilución en un caldo usando el 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

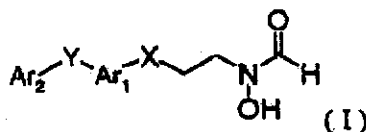
Grow Aerobically" (= Métodos para ensayos de la susceptibilidad a la dilución para bacterias que crecen aeróbicamente) (que se incorpora por su referencia al presente documento). El compuesto se ensayó en diluciones en serie de razón doble que fluctúan entre 0,06 y 64 mcg/ml. Se evaluó en el análisis una lista de 12 cepas. Esta lista

5 constaba de las siguientes cepas de laboratorio: *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 y *Candida albicans* GRI 681. La concentración inhibidora mínima (CIM) se determinó

10 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.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratar una infección bacteriana por administración a un individuo que necesita del tratamiento, de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



10 en la que:

X = O;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido en el que la sustitución consiste, independientemente, en uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de uno a nueve carbonos, halo, alcoxi que tiene de uno a nueve carbonos, hidroxil, hidroxialquilo que

15 tiene de uno a nueve carbonos, alcóxialquilo, en que los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a nueve carbonos; Y se selecciona entre el conjunto que consta de un enlace covalente, oxígeno, alquilenos de dos a cuatro átomos de carbono, alquilenos de dos átomos de carbono, alquilenos de dos átomos de carbono, S(O)_p, C(O), en que p es 0-2;

20 Ar₂ es un grupo arilo seleccionado entre el grupo que consta de fenilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo; de manera tal que Ar₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de uno a nueve carbonos, halo, alcoxi de uno a nueve carbonos, hidroxil, hidroxialquilo de uno a nueve carbonos, alcóxialquilo, en que los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a nueve carbonos; y ciano.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consta de:

- 30 N-formil-N-hidroxi-2-(m-bifenoxi)etil-amina;
N-formil-N-hidroxi-2-[(4-fenoxi)fenoxi]etil-amina; y
N-formil-N-hidroxi-2-(3-benzoil-fenoxi)etil-amina.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 para tratar una infección bacteriana (inclusive una infección del tracto respiratorio (RTI) y/o las TPP

35 (estafilococos, estreptococos y enterococos) Gram-positivas.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
SOMA G. SIMON
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY, UW2220
709 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
(day/month/year)

13 AUG 2002

Applicant's or agent's file reference

P51130

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

International filing date (day/month/year)

Priority date (day/month/year)

PCT/US01/14578

04 May 2001 (04.05.2001)

05 May 2000 (05.05.2000)

Applicant

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

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 application.
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/301).

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

Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Jerome Goldberg

Telephone No. (703) 308-1235

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P51130		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US01/14578	International filing date (day/month/year) 04 May 2001 (04.05.2001)	Priority date (day/month/year) 05 May 2000 (05.05.2000)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 31/19 and US Cl.: 514/575			
Applicant 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 <u>3</u> sheets, including this cover sheet. ☐ 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 <u>2</u> 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 and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) 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 21 November 2001 (21.11.2001)		Date of completion of this report 07 March 2002 (07.03.2002)	
Name and mailing address of the IPEA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Jerome Goldberg  Telephone No. (703) 308-1235	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US01/14578

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
 pages 1-15 as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 16 and 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 established 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/US01/14578

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>1-3</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>1-3</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-3</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-3 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest applicant's compounds for treating bacterial infections.

Claims 1-3 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), for industrial applicability because other compounds have been employed to treat bacterial infections.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US01/14578

49
43

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/19 US CL : 514/575 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 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)																										
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																										
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
A	US 4,988,733 A (SALMON et al.) 29 January 1991 (29.01.91), see entire document.	1-3																								
A	WO 87/04152 A1 (THE WELLCOME FOUNDATION LTD.) 16 July 1987 (16.07.87), see entire document.	1-3																								
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.																										
<table border="0"><tr><td colspan="2">Special categories of cited documents:</td><td>"T"</td><td>later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"A"</td><td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"X"</td><td>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</td></tr><tr><td>"E"</td><td>earlier document published on or after the international filing date</td><td>"Y"</td><td>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</td></tr><tr><td>"L"</td><td>document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"A"</td><td>document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"O"</td><td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td></td><td></td></tr><tr><td>"P"</td><td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td><td></td></tr></table>			Special categories of cited documents:		"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"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	"E"	earlier document published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"A"	document member of the same patent family	"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Special categories of cited documents:		"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																							
"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																							
"E"	earlier document published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																							
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"A"	document member of the same patent family																							
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means																									
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																									
Date of the actual completion of the international search 08 AUGUST 2001		Date of mailing of the international search report 24 OCT 2001																								
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer JEROME D. GOLDBERG Telephone No. (703) 305-1235																								

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00190012 00000000
Fecha (ATN): 2002-11-05 17:30:41
Folios: 49
Trámite : 011 PAT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(x)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(x)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(x)
- Descripción de la invención.	()	(x)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(x)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(x)

COMPLETA (x) **INCOMPLETA** () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

COMPLETA () **INCOMPLETA** () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

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

COMPLETA () **INCOMPLETA** () ()

Firma Responsable: *LRB*

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Alvaro Correa Ordoñez
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Oficio N° 06366

ASUNTO:	Radicación N°	02-100318
	Solicitud internacional	PCT/US01/14578
	Fecha inicio fase nacional	05/12/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	330
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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. 36.2.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. 26-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 CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
SERVICIOS LEGALES & PROFESIONALES

WORLD TRADE CENTER
CALLE 100 N
BOGOTÁ
TELÉFONO: +57
FAX: +57
www.olarte.com

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 02100318 00000002
Fecha (RAD): 2003-09-10 17:11:05
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 26

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No.02100318

Solicitud de Patente de Invención

Título: "INHIBIDORES DE LA PEPTIDO-
DESFORMILASA"

Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM
CORPORATION

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO MEDIANTE FIJACIÓN EN LISTA DE FECHA

8 DE AGOSTO DE 2003, OFICIO No. 06366

(EXAMEN DE FORMA)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, según consta en el poder adjunto, me permito dar respuesta al auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito aportar junto

53
47

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**
Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de
Bogotá, compareció Carlos R.
Olivero
Quien exhibió la C.C. No 149.742.247
expedida en B.F.S. 149.742.247
y declaró que lo firma y otorga con conciencia
el presente memorial, en su propia y entera presen-
cia del mismo es cierto.
Memorial dirigido a _____
_____ **TO SET 2003**
Santafé de Bogotá, D.C.


54 +
48

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: SOMA G. SIMON
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY
UW2220
709 SWEDELAND ROAD, P.O. BOX 1539
KING OF PRUSIA PA 19406-0939

Fecha de envío: Agosto 13 de 2002
Referencia del solicitante o representante: P51130
No. de Solicitud Internacional: PCT /US 01/ 14578
Fecha de presentación internacional: Mayo 04 de 2001
Fecha de prioridad: Mayo 05 de 2000
Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, establecidos en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. **RECORDATORIO**

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

55 2
49

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Comisionado de Patentes y Marcas

Box PCT

Washington, D.C. 20231

Fax: (703) 305-3230

Funcionario Autorizado

Jerome Goldberg

Tel. (703) 308-1235

56 3
50

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: P51130
No. de Solicitud Internacional: PCT/US 01/14578
Fecha de presentación internacional: Mayo 04 de 2001
Fecha de prioridad: Mayo 05 de 2000
Clasificación Internacional de Patentes o Clasificación nacional y IPC
IPC(7): A61K 31/19 y US Cl.: 514/575
Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 3 hojas, incluyendo esta cubre hoja.

Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de 0 hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

I. ☒ Base para el reporte

II. ☐ Prioridad

III. ☐ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

IV. ☐ Falta de unidad inventiva

V. ☒ Declaración razonada según artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; anterioridades y explicaciones soportando dicha declaración.

VI. ☐ Ciertos documentos citados

VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación: Noviembre 21 de 2001

Fecha de elaboración de este reporte: Marzo 07 de 2002

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Comisionado de Patentes y Marcas Comerciales

Box PCT
Washington, D.C. 20231
Fax: (703) 305-3230
Funcionario Autorizado
Jerome Golberg
Tel. (703) 308-1235

57
51
H

58 5
52

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/US 01/14578

I. Base del reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

X la solicitud internacional tal como se presentó originalmente

X la descripción:

Páginas 1-15, tal como se presentó originalmente

Páginas _____, presentada con la demanda

Páginas _____, presentada con la letra de _____

X las reivindicaciones:

Páginas 16-17, tal como se presentó originalmente

Páginas _____, tal como se modificó (junto con cualquier declaración) bajo el artículo 19

Páginas _____, presentada con la demanda

Páginas _____, presentada con la letra de _____

X los dibujos:

Páginas _____, tal como se presentó originalmente

Páginas _____, presentados con la demanda

Páginas _____, presentados con la letra de _____

X la parte de listado de secuencia de la descripción:

Páginas _____, tal como se presentó originalmente

Páginas _____, presentada con la demanda

Páginas _____, presentada con la letra de _____

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: ,el cual es:

59 6
53

el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).

el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).

el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia nucleótida y/o de amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

contenido en la solicitud internacional por escrito.

presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica

suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito

suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica

Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó

Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. X Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

X la descripción, páginas:

X las reivindicaciones, Nos.:

X los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2c). Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales modificaciones debe ser citada bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.

60 7
54

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 483/02 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 26 de noviembre de 2002 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión de invento a SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION. Certificación notarial suscrita por Deborah Ann Spearman, Notario Público del estado de Pensilvania, y legalizaciones subsiguientes.

P51130
Colombia

CESIÓN

Los suscritos, **Kelly M. Aubart** de 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pensilvania 19406, ciudadana de los Estados Unidos de América; **Siegfried B. Christensen, IV**, de 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pensilvania 19406, ciudadano de los Estados Unidos de América; **Jacques Briand** de 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pensilvania 19406, ciudadano del Canadá; y **Maxwell David Cummings** de 659 West Valley Road, Strafford, Pensilvania 19087, ciudadano del Canadá, por medio de la presente cedemos a SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Pensilvania, uno de los Estados Unidos de América, domiciliada en One Franklin Plaza, Filadelfia, Pensilvania 19103, Estados Unidos de América (en adelante el "CESIONARIO"), todos nuestros derechos, título e interés sobre nuestra invención para una nueva y útil mejora tal como se describe en: **"INHIBIDORES PEPTÍDICOS DE LA DEFORMILASA"** Serie No.

65 55

Lugar y fecha: King of Prussia, Pensilvania, E.U.A. el 5 de noviembre de 2002.

(Fdo.) Kelly M. Aubart

(Fdo.) Siegfried B. Christensen, IV

(Fdo.) Jacques Briand

(Fdo.) Maxwell David Cummings

Suscrito y jurado ante mí a los 25 días
del mes de noviembre de 2002.

(Fdo.) Deborah Ann Spearman

Notario Público

[Sello] Sello Notarial
Deborah Ann Spearman, Notario Público
Mpio. de Upper Merion, Condado de Montgomery
Mi comisión expira el 10 de enero de 2004
Miembro, Asociación de Notarios de Pensilvania

MARIA TERESA VERA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 185.016.99
DE MINJUSTICIA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por **Deborah Ann Spearman**
3. actuando en calidad de **Notario Público, Condado de Montgomery**
4. lleva el sello/timbre de **Deborah Ann Spearman, Notario Público,
Estado de Pensilvania**

Certificado

62 4
56

8. No. A0214394

9. Sello/Timbre

10. Firma

(Sello del
Secretario de Estado
de Pensilvania)

(Fdo.) C. Michael Weaver

=====

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



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia


MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

63-26-10
17

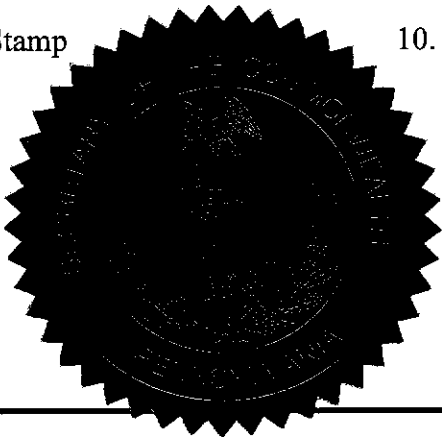
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by **Deborah Ann Spearman**
3. acting in the capacity of **Notary Public, Montgomery County**
4. bears the seal/stamp of **Deborah Ann Spearman, Notary Public, Commonwealth of Pennsylvania**

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 18th day of November, 2002
7. by C. Michael Weaver, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No. **A0214394**
9. Seal/Stamp
10. Signature:



C. Michael Weaver

C. Michael Weaver

ASSIGNMENT

CESION

I/ We, **Kelly M. Aubart** of 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, a citizen of the United States of America; **Siegfried B. Christensen, IV**, of 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, a citizen of the United States of America; **Jacques Briand** of 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, a citizen of Canada; and **Maxwell David Cummings** of 659 West Valley Road, Strafford, Pennsylvania 19087, a citizen of Canada

by means of this document assign(s) to
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,

a corporation organized under the laws of the
Commonwealth of Pennsylvania, one of the
United States of America,

domiciled in
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
United States of America

(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE"), all my(our)
rights, title and interest in and to my(our) invention for a
new and useful improvement entitled and as fully set forth
and described in:

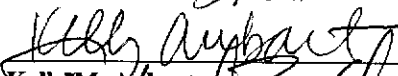
"PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITORS"

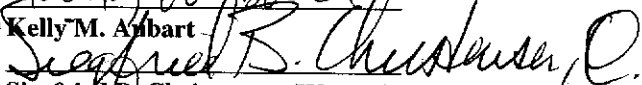
Serial No. 60/202,288 and 60/237,518

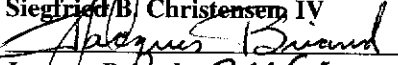
Filed on 05 May 2000 and 04 October 2000

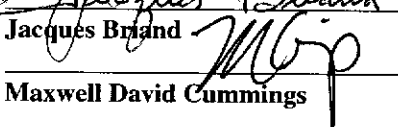
So far as the Republic of Colombia is concerned

Place and date: King of Prussia, Pennsylvania, U.S.A.
on November 5, 2002.

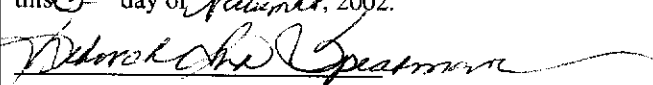

Kelly M. Aubart


Siegfried B. Christensen, IV


Jacques Briand


Maxwell David Cummings

Sworn to and subscribed before me
this 5th day of November, 2002.


Notary Public

por medio de la presente cedo (cedemos) a
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,

una organizada
bajo las leyes de

domiciliada en
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
United States of America

(de ahora en adelante el "CESIONARIO"), todos
mis(nuestros) derechos, titulo e interés sobre
mi(nuestra) invención tal como describe en:

en lo que concierne a la República de Colombia.

Lugar y fecha:

Notarial Seal
Deborah Ann Spearman, Notary Public
Upper Merion Twp., Montgomery County
My Commission Expires Jan. 10, 2004
Member, Pennsylvania Association of Notaries

65 12
59
Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham Corporation, firmado por James Kerr Milligan.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229470
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto 03

28 AGO 2003
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
No. 2117 del 7 Oct 1987
CARTA ONCE (11)

Marlen Neira C

Yo, el infrascrito, **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma "P. Giddings" suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN, D.C. - COLOMBIA
Notario Público de Londres, **28 AGO 2003**
Notario ONCE (11)

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

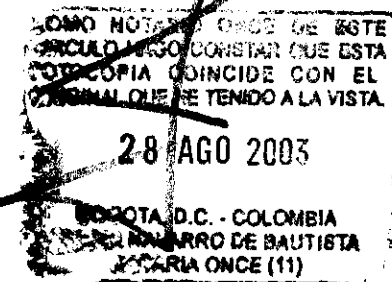
One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, United States of America
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications 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 objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede 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 lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 68

Radicación No **02 - 100318**

Concepto Técnico No **135**

Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/19

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 69

2020
Bogotá DC

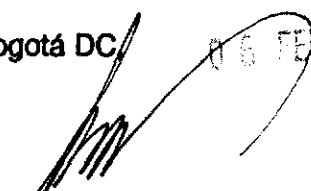
Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

REFERENCIA:	Radicación No.	02 - 100318
	Solicitud Internacional	PCT/US01/14578
	Fecha inicio fase nacional	15/12/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	148
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

06 FEB. 2004


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Servicios Legales y Profesionales

World Trade Center - Torre A
Calle 100 No. 8A-37, Piso 10
Bogotá D.C., Colombia
Tel +57 1 601-7700
Fax +57 1 601-7799
office@olarteraisbeck.com
www.olarteraisbeck.com

02106
64

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02100318 00000003 Folios: 2
Fecha (AMD): 2004-08-31 09:29:30
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 530 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref: Expediente No. 02.100.318

Solicitud de patente de invención titulada:

“INHIBIDORES DE LA PÉPTIDO-DESFORMILASA”.

Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN

EL ARTICULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 539

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Adjunto recibo por el monto de \$177.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 37323 del año 2003.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$177.000 pesos

7
65

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02100310 00000003 Folios: 2
Fecha (AMD): 2004-08-31 09:29:30
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 65,703
FECHA : AGOSTO 20 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31532924	19/08/2004	5,718,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	177,000.00
		TOTAL :	\$ 177,000.00

SON: CIENTO SETENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 02- 100318

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION -
PCT, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 539,
DE FECHA 30 DE ABRIL DE 2004, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA
LEY EXPIRA EL 02 DE AGOSTO DE 2004.**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ **NO** X _____

67 67

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., 29-06-2007

Abogado
CARLOS R. OLARTE
(Apoderado)

Solicitante: SMIHTKLINE BEECHMAN CORPORATION.

ASUNTO	Radicación	02-100318
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	2

8510

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

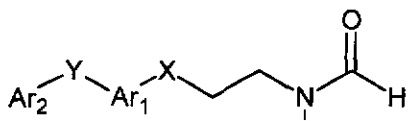
- 1.1. Descripción: Folios: 24 a 37 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folio: 38 como se radicó inicialmente
- 1.3. Prioridad: 05-05-2000, US, 60/202288
04-10-2000, US, 60/237518

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: INHIBIDORES DE LA PEPTIDO-DESFORMILASA (folio1)

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones 1: Un método de tratamiento para una infección bacteriana, mediante la administración de un compuesto de acuerdo con la formula (I).



Reivindicación 2: Un método de tratamiento de acuerdo con reivindicación 1, mediante un compuesto seleccionado entre:

N-formil-N-hidroxi-2-(m-bifenoxi)etil-amina
N-formil-N-hidroxi-2-[(4-fenoxi)fenoxi]etil-amina
N-formil-N-hidroxi-2-(3-benzoil-fenoxi)etil-amina

Reivindicación 3: Método de tratamiento para tratar infecciones bacterianas.

La invención se clasifica en A61 K 31/19 de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

De acuerdo con el anterior artículo, numeral d) de la legislación andina, que exceptúa de patentabilidad los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales, las reivindicaciones 1, 2 y 3 de la presente solicitud que se refieren a un método para tratar infecciones bacterianas no son patentables.

4. Conclusión:

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

Clara Cecilia Castellanos de Jaimes

CLARA CECILIA CASTELLANOS DE JAIMES

Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

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

13 JUL. 2007

CONCEPTO TECNICO No. 991
Vo. Bo.

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202079

AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 2-100318- -7-0 Fecha: 2007-11-08 08:40:16
Trámite : 11 PATENTEIYII
Evento : 379 FASENACIONALII
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA Folios 1

Señor (a) (es)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA
CALLE 100 NO. 8A-37 TORRE A P.10, WORLD
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 36864
Fecha : 07/11/2007
Expediente : 2-100318
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea - caracter general - consulta actos administrativos.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Cra 50 No. 26-55 Int 2 PBX: 3820840
Fax: 3 82 26 95 3 50 52 20. Línea 018000 910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

**REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCION 36864

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 02-100318

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 05 de noviembre del 2002 bajo el número 02100318, se presentó la solicitud de patente de invención titulada "INHIBIDORES DE LA PEPTIDO-DESFORMILASA", para los efectos de que se dé comienzo a la fase nacional, en virtud del tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales... si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*.

CUARTO: Que realizado el examen de fondo, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 67 y 68 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente. Frente a dicho requerimiento no hubo pronunciamiento alguno por parte del mismo, por lo cual es procedente negar el privilegio de patente solicitado con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud

21



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 36864

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 02-100318

correspondiente a "INHIBIDORES DE LA PEPTIDO-DESFORMILASA", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Reinaldo Olarte García, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Smithkline Beecham Corporation., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

07 NOV. 2007

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA
Calle 100 N° 8 A – 37, Piso 10.
World Trade Center – Torre A.
Bogotá D.C. *cm*