

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 - 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: rubiolaw@cablenet.co
Apartado Aereo 21848
Bogotá, D.C. - Colombia

265
265

Doctora

Alix Carmenza CESPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-011003-00008-0000

Fecha: 2008-04-28 14:59:30 Dep: 0020 N. DE REACIONE
N. DE PATENTE: 03-011003-00008-0000
N. DE 444 ALSP. ES. ANUAL. 20

Expediente No.

03-011.003

Patente de Invención:

**"MÉTODOS PARA MODULAR
PROTEINAS KINASA DE LINAJE
MULTIPLE Y PARA ESTUDIAR
COMPUESTOS QUE MODULAN
PROTEINAS KINASA DE LINAJE
MULTIPLE"**

Titular:

CEPHALON, INC.

DESTINO: 444

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17.192.062 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de **APODERADO** de la Sociedad **CEPHALON, INC.**, domiciliada en 145 Brandywine Parkway, West Chester, Pennsylvania, Estados Unidos de América; encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante Oficio No. 11643 notificado por fijación en lista de 21 de septiembre de 2007, y cuya solicitud de prórroga fue debidamente presentada ante su Despacho el 13 de diciembre de 2007, me permito manifestar y anexar:

I. Manifiesto:

1. El examinador ha formulado objeciones a las reivindicaciones de la solicitud. Atendiendo las sugerencias se han realizado modificaciones al Capítulo de Reivindicaciones para que definan mediante las etapas esenciales lo que se pretende proteger, estando plenamente sustentado en la descripción. Teniendo en cuenta lo anterior, con este nuevo capítulo reivindicatorio se define la materia que se pretende proteger de forma clara y concisa cumpliendo lo establecido por el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No.03.011.003

Página 2 de 2

266
266

2. La pagina 37 del Capitulo Descriptivo contiene un error de tipeo haciendo referencia a la solicitud E.E.U.U. 5.741.8098 debiendo ser E.E.U.U. 5.741.808, por lo tanto se presenta el folio respectivo con la numeración correcta.

II. Anexo:

- a) Texto que contiene nuevo Capítulo de Reivindicaciones.
- b) Página No.37.

III. Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta las modificaciones presentadas, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 Del Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

03/1522/P000691

/Bap

REIVINDICACIONES

1. Un método para identificar un compuesto que modula la actividad de una proteínas quinasa de linaje múltiple y promueve la supervivencia celular o la muerte celular que comprende las etapas de:
 - (a) poner en contacto *in vitro* dicha célula que contiene dicha proteína quinasa de linaje múltiple con dicho compuesto;
 - (b) determinar si dicho compuesto aumenta o disminuye la actividad de dicha proteína quinasa de linaje múltiple; y
 - (c) determinar si dicho compuesto promueve la supervivencia celular o la muerte celular.
2. El método de la reivindicación 1 para identificar un compuesto que promueve la supervivencia celular que comprende la etapa de determinar si dicho compuesto disminuye la actividad de dicha proteína quinasa de linaje múltiple.
3. El método de la reivindicación 1 para identificar un compuesto que promueve la muerte celular que comprende la etapa de determinar si dicho compuesto disminuye la actividad de dicha proteína quinasa de linaje múltiple.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho compuesto puede ser útil en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o de inflamación.
5. El método de la reivindicación 2 o de la reivindicación 4, en el que dicha proteína se selecciona entre el grupo compuesto por quinasa de linaje múltiple 1, quinasa de linaje múltiple 2, quinasa de linaje múltiple 3, quinasa que tiene cremallera de leucina, quinasa que tiene cremallera de leucina doble y quinasa de linaje múltiple 6.
6. El método de la reivindicación 3, en el que dicha proteína se selecciona entre el grupo compuesto por quinasa de linaje múltiple 1, quinasa de linaje múltiple 2, quinasa de linaje múltiple 3, quinasa que tiene cremallera de leucina, quinasa que tiene cremallera de leucina doble y quinasa de linaje múltiple 6.
7. El método de la reivindicación 5 o de la reivindicación 6, en el que dicha actividad de proteína se determina por un ensayo de quinasa o ensayo de unión *in vitro*.
8. El método de la reivindicación 5 o de la reivindicación 6, en el que dicha

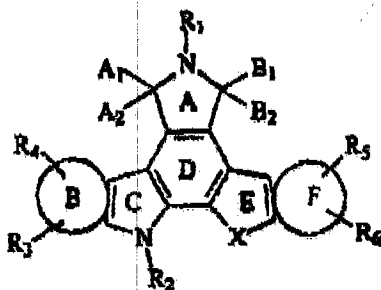
célula es una célula neuronal.

9. El método de la reivindicación 5, en el que dicha actividad de proteína se determina midiendo la actividad o estado de fosforilación de un sustrato de dicha proteína.
10. El método de la reivindicación 6, en el que dicha actividad de proteína se determina midiendo la actividad de un sustrato de dicha proteína.
11. El método de la reivindicación 9 ó 10, en el que dicho sustrato se selecciona entre el grupo compuesto por JNK1, JNK2, JNK3, ERK1, ERK2, p38 α , p38 β , p38 γ , p38 δ , MEK1, MEK2, MKK3, MKK4 (SEK1), MEK 5, MKK6, MKK7, jun, AFT2, BLK1 y el homólogo de mamífero de AEX-3.
12. El método de la reivindicación 5, en el que dicha actividad de proteína se determina midiendo la actividad de un sustrato de dicha proteína, la cantidad de un sustrato de dicha proteína o el ARNm que codifica dicho sustrato de dicha proteína.
13. El método de la reivindicación 6, en el que dicha actividad de proteína se determina midiendo la actividad de un sustrato de dicha proteína, la cantidad de dicha proteína o el ARNm que codifica dicha proteína.
14. El método de la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que dicha promoción de la supervivencia celular se determina usando células que están en riesgo de morir y comparando la cantidad de células vivas que se pusieron en contacto con dicho compuesto con la cantidad de células vivas que no se pusieron en contacto con dicho compuesto.
15. El método de la reivindicación 5 ó 14, en el que dichas células son células neuronales embrionarias primarias.
16. El método de la reivindicación 5 ó 14, en el que dichas células sobreexpresan dicha proteína quinasa de linaje múltiple.
17. El método de la reivindicación 5, en el que dicha promoción de la supervivencia celular se determina observando una disminución en la apoptosis.
18. El método de la reivindicación 5, en el que dicha promoción de la muerte celular se determina observando un aumento en la apoptosis.

19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en el que dicha célula está implicada en una enfermedad neurodegenerativa.

20. El método de la reivindicación 2, en el que dicha célula está implicada en la inflamación.

21. El uso de un compuesto que tiene la fórmula:



que inhibe una proteína quinasa de linaje múltiple en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o de inflamación,

donde

cada uno del anillo B y el anillo F, independientemente, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forma

un anillo aromático, carbocíclico, de 6 miembros, insaturado, en el que uno a tres átomo(s) de carbono puede(n) reemplazarse por átomo(s) de nitrógeno; o

un anillo aromático, carbocíclico, de 5 miembros, insaturado, en el que

un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre;

o

dos átomos de carbono se reemplazan por un átomo de azufre y uno de nitrógeno, o un átomo de oxígeno y uno de nitrógeno;

A¹ y A² juntos representan O, y B¹ y B² juntos representan O;

R¹ es H, alquilo de 1-4 carbonos (inclusive), arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; COR⁹, donde R⁹ es alquilo de 1-4 carbonos (inclusive) o arilo, preferiblemente fenilo o naftilo; -OR¹⁰, donde R¹⁰ es H o alquilo de 1-4 carbonos (inclusive), -CONH₂, -NR⁷R⁸, donde n es un número entero de 1-4 carbonos (inclusive); o -O(CH₂)NR⁷R⁸, y

R⁷ y R⁸ son independientemente H o alquilo de 1-4 carbonos (inclusive); o

R⁷ y R⁸ se combinan juntos para formar un grupo de unión de la fórmula general -(CH₂)₂-X¹-(CH₂)₂-, en la que X¹ es O, S o CH₂;

R² es H, -SO₂R⁹, -CO₂R⁹, -COR⁹, alquilo de 1-8 carbonos (inclusive), preferiblemente un alquilo de 1-4 carbonos (inclusive), alquenilo de 1-8 carbonos

en (d)(2) de la reivindicación 58.

X es

un alquileo sin sustituir de 1-3 carbonos (inclusive); o

X es un alquileo de 1-3 carbonos (inclusive) sustituido con un grupo R^2 , preferiblemente OR^{10} , $-SR^{10}$, R^{15} , donde R^{15} es un alquilo de 1-4 carbonos (inclusive); fenilo, naftilo, arilalquilo de 7-14 carbonos (inclusive), preferiblemente bencilo; o

X es $-CH=CH-$, $-CH(OH)-CH(OH)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-CR^{10}_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=NOR^{11})-$, $-C(OR^{11})(R^{11})-$, $-C(=O)CHR^{15}-$, $-CHR^{15}C(=O)-$, $-C(=NOR^{11})CHR^{15}-$, $-CHR^{15}C(=NOR^{11})-$, $-CH_2Z-$, $-Z-CH_2-$, $-CH_2ZCH_2-$, donde Z es $-C(OR^{11})(R^{11})$, O, S, $C(=O)$, $C(=NOR^{11})$ o NR^{11} ;

o

A^1 y A^2 juntos son independientemente cada uno H, H; H, $-OR^{11}$; H, $-SR^{11}$; H, $-NR^{11}R^{12}$; o juntos representan $=S$ o $=NR^{11}$; B^1 y B^2 juntos representan O; y cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y X es como se define en (c), (d), (e) y (f) de la reivindicación 58;

o

A^1 y A^2 juntos representan O, y B^1 y B^2 juntos representan independientemente cada uno H, H; H, $-OR^{11}$; H, $-SR^{11}$; H, $-NR^{11}R^{12}$, o juntos representan $=S$ o $=NR^{11}$; y cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y X es como se define en (c), (d), (e) y (f) de la reivindicación 58.

22. El uso de la reivindicación 21, en el que A_1 , A_2 , R_1 , R_3 y R_4 son H; B_1 y B_2 juntos representan O; R_2 es CH_2CH_2OH ; R_5 y R_6 son OCH_3 ; y X es CH_2 .

23. El uso de la reivindicación 21, en el que A_1 , A_2 , R_1 , R_3 , R_5 y R_6 son H; B_1 y B_2 juntos representan O; R_2 es CH_2CH_2OAc ; R_4 es Br; y X es CH_2 .

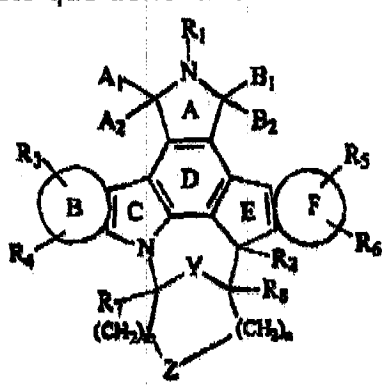
24. El uso de la reivindicación 21, en el que A_1 , A_2 , R_1 , R_3 , R_5 y R_6 son H; B_1 y B_2 juntos representan O; R_2 es CH_2CH_2OH ; R_4 es $CH_2CH_2(2-Pyr)$; y X es CH_2 .

25. El uso de la reivindicación 21, en el que A_1 , A_2 , R_1 , R_3 , R_5 y R_6 son H; B_1 y B_2 juntos representan O; R_2 es H, R_4 es $CH_2CH_2(2-Pirimidinilo)$; y X es CH_2 .

26. El uso de la reivindicación 21, en el que A_1 , A_2 , R_1 , R_3 , R_5 y R_6 son H; B_1 y B_2 juntos representan O; R_2 es H; R_4 es $CH_2CH_2(2-Pyr)$; y X es CH_2 .

27. El uso de la reivindicación 21, en el que A_1 , A_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son H; B_1 y B_2 juntos representan O; R_4 es $CH_2CH_2(2-Piridazinilo)$; y X es CH_2 .

28. El uso de la reivindicación 21, en el que A₁, A₂, R₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ son H; B₁ y B₂ juntos representan O; R₂ es CH₂CH₂OH; y X es CH₂.
29. El uso de la reivindicación 21, en el que A₁, A₂, R₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ son H; B₁ y B₂ juntos representan O; R₂ es CH₂CH₂CH₂OH; y X es CH₂.
30. El uso de la reivindicación 21, en el que A₁, A₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son H; B₁ y B₂ juntos representan O; y X es S.
31. El uso de la reivindicación 21, en el que A₁, A₂, R₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ son H; B₁ y B₂ juntos representan O; R₂ es CH₂CH₂CH₂NHCO(4-(OH)Ph); y X es CH₂.
32. El uso de la reivindicación 21, en el que A₁, A₂, R₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ son H; B₁ y B₂ juntos representan O; R₂ es CH₂CH₂OH; y X es CH₂.
33. El uso de un compuesto que tiene la fórmula:



que inhibe una proteína quinasa de linaje múltiple en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o de inflamación,

donde:

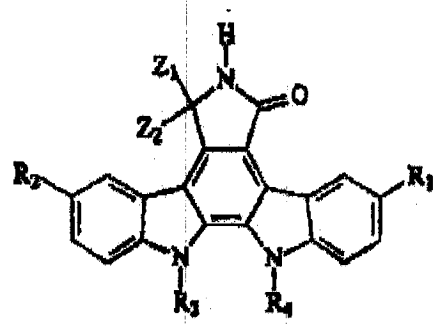
cada uno del anillo B y el anillo F, independientemente, junto con el átomo de carbono al que están unidos, se seleccionan entre el grupo compuesto por:

- (a) un anillo aromático, carbocíclico, de 6 miembros, insaturado, en el que 1 a 3 átomos de carbono pueden reemplazarse por átomos de nitrógeno;
- (b) un anillo aromático, carbocíclico, de 5 miembros, insaturado; y
- (c) un anillo aromático, carbocíclico, de 5 miembros, insaturado, en el que

(1) un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre;

(2) dos átomos de carbono se reemplazan por un átomo de azufre y uno de nitrógeno, un átomo de oxígeno y uno de nitrógeno, o dos átomos de nitrógeno; o

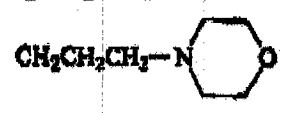
275
275



que inhibe una proteína quinasa de linaje múltiple en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o de inflamación,

5 donde

- Z₁ es H y Z₂ es H o Z₁ y Z₂ juntos forman =O;
- R₁ es H o Br;
- R₂ es H;
- R₃ es H, CH₂CH=CH₂, CH₂CH₂CH₂OH, o



10

y

- R₄ es H, CH₂CH=CH₂ o CH₂CH₂CH₂OH.

15

35. El uso de la reivindicación 34, en el que R₁, R₂, R₄, Z₁ y Z₂ son H y R₃ es CH₂CH=CH₂.

36. El uso de la reivindicación 34, en el que R₁ es Br y R₂, R₃, R₄, Z₁ y Z₂ son H.

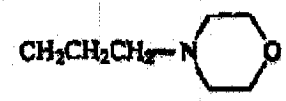
20

37. El uso de la reivindicación 34, en el que R₁, R₂, Z₁ y Z₂ son H y R₃ y R₄ son CH₂CH=CH₂.

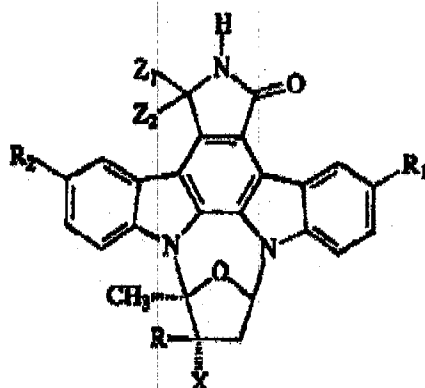
38. El uso de la reivindicación 34, en el que R₁, R₂, R₃, Z₁ y Z₂ son H y R₄ es CH₂CH=CH₂.

25

39. El uso de la reivindicación 34, en el que R₁, R₂, Z₁ y Z₂ son H y R₃ y R₄ son CH₂CH=CH₂; o R₁, R₂, R₄, Z₁ y Z₂ son H y R₃ es



40. El uso de un compuesto que tiene la fórmula:



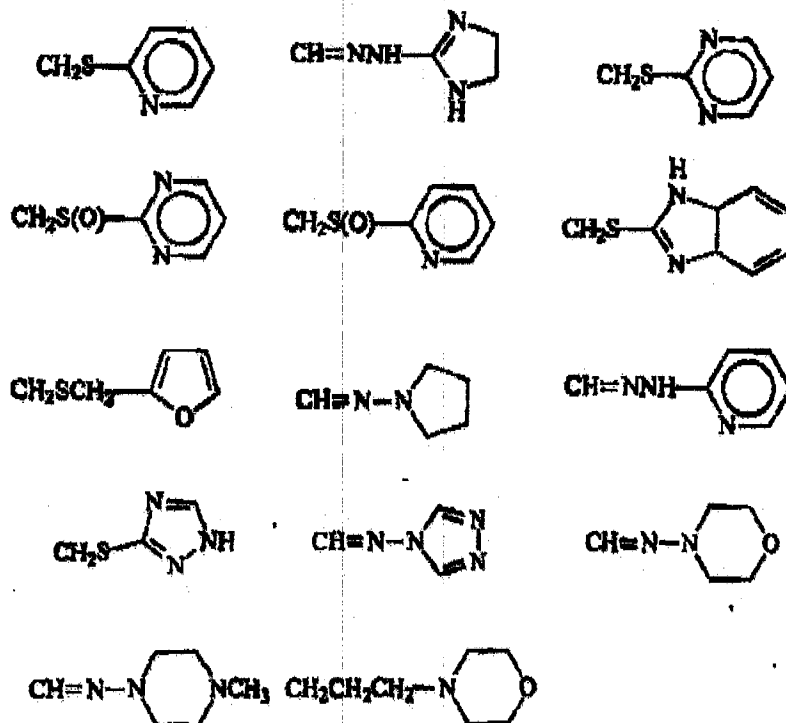
que inhibe una proteína quinasa de linaje múltiple en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o de inflamación,

5 donde

Z_1 es H y Z_2 es H o Z_1 y Z_2 juntos forman =O;

R_1 se selecciona entre el grupo compuesto por H, Cl, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, Br, $\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, n-C₄H₉, $\text{NHCONHC}_6\text{H}_5$, $\text{NHCONHC}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{SC}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH₃, $\text{CH}_2\text{OCONHC}_2\text{H}_5$,
10 NHCO_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, OH, O-n-propilo, $\text{CH}=\text{NNH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{CH}=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{n-C}_4\text{H}_9$, $\text{CHOCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{S}[3-(1,2,4\text{-triazina})]$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$;

y

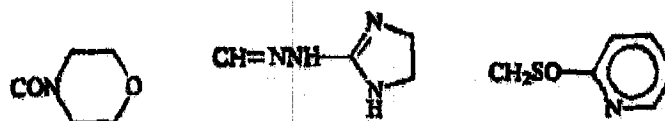


15

R_2 se selecciona entre el grupo compuesto por H, Br, Cl, I, $\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCONHC}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{S}(3-(1,2,4\text{-triazina}))$, $\text{CH}_2\text{CHSCH}_3$ y CH_2OH ;

X se selecciona entre el grupo compuesto por H, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{NH-SerinaH}$,

- CO₂CH₃, CONHC₆H₅, CH₂NHCO₂C₆H₅, CH₂NHCO₂CH₃, CH₂N₃, CONHC₂H₅, CH₂NH-Glicina, CON(CH₃)₂, -CH₂NHCO-, CONH₂, CONHC₃H₇, CH₂NH-Serina, CH₂SOCH₃, CH=NOH, CH₂NH-Prolina, CH₂CH₂(2-Piridilo), CH=NNHC(=NH)NH₂, CONH(CH₂)₂OH, CH=NNHCONH₂, CH₂OCOCH₃, -CH₂OC(CH₃)₂O-, CH₂SC₆H₅,
5 CH₂SOC₆H₅, CO₂n-hexilo, CONHCH₃, CO₂(CH₂)₄CH₃;



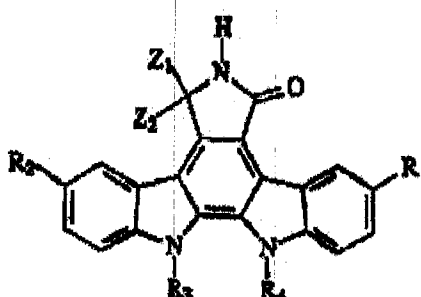
y

R se selecciona entre el grupo compuesto por OH y OCH₃.

- 10 41. El uso de la reivindicación 40, en el que Z₁ y Z₂ son H; X es CO₂CH₃; R₁ es NHCONHC₂H₅; R₂ es CH₂CH₂(2-Piridilo); y R es OH.
42. El uso de la reivindicación 40, en el que Z₁ y Z₂ son H; X es CO₂CH₃; R₁ y R₂ son CH₂OCH₂OCH₂CH₃; y R es OH.
- 15 43. El uso de la reivindicación 40, en el que Z₁ y Z₂ son H; X es CO₂CH₃; R₁ y R₂ son CH₂SCH₂CH₃; y R es OH.
- 20 44. El uso de la reivindicación 40, en el que Z₁, Z₂, R₁ y R₂ son H; X es CO₂CH₃; y R es OH.
45. El uso de la reivindicación 40, en el que Z₁, Z₂, R₁ y R₂ son H; X es CO₂(CH₂)₄CH₃; y R es OH.
- 25 46. El uso de la reivindicación 40, en el que Z₁, Z₂ y R₁ son H; R₂ es CH₂OH; X es CO₂CH₃; y R es OH.
47. El uso de la reivindicación 40, en el que Z₁ y Z₂ son H; R₁ y R₂ son H₂S(3-(1,2,4-triazina)); X es CO₂CH₃; y R es OH.
- 30 48. El uso de la reivindicación 40, en el que Z₁ y Z₂ son H; R₁ es Br; R₂ es I; X es CO₂CH₃; y R es OH.
49. El uso de la reivindicación 40, en el que Z₁ y Z₂ son H; R₁ y R₂ son CH₂CH₂SCH₃; X es CO₂CH₃; y R es OH.
- 35 50. El uso de la reivindicación 40, en el que Z₁, Z₂, R₁ y R₂ son H; X es CO₂CH₃; y R es OCH₃.

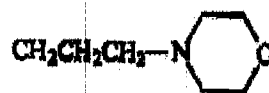
51. El uso de la reivindicación 40, en el que Z_1 y Z_2 juntos forman $=O$; R_1 y R_2 son Br; X es CO_2CH_3 ; y R es OH.

5 52. Un método para modular la actividad de una proteína quinasa de linaje múltiple que comprende poner en contacto dicha proteína o una célula que contiene dicha proteína con un compuesto que tiene la fórmula



en la que

- 10 Z_1 es H y Z_2 es H o Z_1 y Z_2 juntos forman $=O$;
 R_1 es H o Br;
 R_2 es H;
 R_3 es H, $CH_2CH=CH_2$, $CH_2CH_2CH_2OH$, o



- 15 y
 R_4 es H, $CH_2CH=CH_2$ o $CH_2CH_2CH_2OH$.

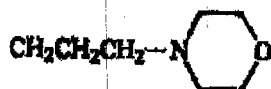
53. El método de la reivindicación 52, en el que R_1 , R_2 , R_4 , Z_1 y Z_2 son H y R_3 es $CH_2CH=CH_2$.

20 54. El método de la reivindicación 52, en el que R_1 es Br y R_2 , R_3 , R_4 , Z_1 y Z_2 son H.

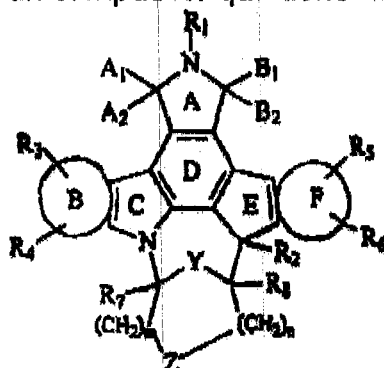
25 55. El método de la reivindicación 52, en el que R_1 , R_2 , Z_1 y Z_2 son H y R_3 y R_4 son $CH_2CH=CH_2$.

56. El método de la reivindicación 52, en el que R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 y Z_2 son H y R_4 es $CH_2CH=CH_2$.

30 57. El método de la reivindicación 52, en el que R_1 , R_2 , Z_1 y Z_2 son H y R_3 y R_4 son $CH_2CH=CH_2$; o R_1 , R_2 , R_4 , Z_1 y Z_2 son H y R_3 es



58. Un método para modular la actividad de una proteína quinasa de linaje múltiple que comprende poner en contacto dicha proteína o una célula que
5 contiene dicha proteína con un compuesto que tiene la fórmula



en la que:

cada uno del anillo B y el anillo F, independientemente, junto con el átomo de carbono al que están unidos, se seleccionan entre el grupo compuesto por:

- 10 (a) un anillo aromático, carbocíclico, de 6 miembros, insaturado, en el que 1 a 3 átomos de carbono pueden reemplazarse por átomos de nitrógeno;
(b) un anillo aromático, carbocíclico, de 5 miembros, insaturado; y
(c) un anillo aromático, carbocíclico, de 5 miembros, insaturado, en el
que

- 15 (1) un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre;
(2) dos átomos de carbono se reemplazan por un átomo de azufre y uno de nitrógeno, un átomo de oxígeno y uno de nitrógeno, o dos átomos de nitrógeno; o
20 (3) tres átomos de carbono se reemplazan por tres átomos de nitrógeno;

R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por:

- (a) H, alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 4 carbonos, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o
25 sin sustituir, o heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir,;

(b) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$, donde R^9 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo, arilo y heteroarilo;

(c) $-\text{OR}^{10}$, donde R^{10} se selecciona entre el grupo compuesto por H y alquilo que tiene de 1 a 4 carbonos;

- 30 (d) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{10}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{10}$ y $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, donde p es de 1 a 4; y donde

carbonos, arilalquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 10 carbonos, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, $-(CH_2)_pOR^{10}$, $-(CH_2)_pOC(=O)NR^{11}R^{12}$ y $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$; o R^7 y R^8 juntos forman un grupo de unión de la fórmula $-CH_2-X^3-CH_2-$, en la que X^3 es X^2 o un enlace;

5 cada uno de m y n es independientemente 0, 1 ó 2;

Y se selecciona entre el grupo compuesto por $-O-$, $-S-$, $-N(R^{10})-$, $-N^+(O^-(R^{10}))-$, $-N(OR^{10})-$ y $-CH_2-$;

10 Z se selecciona entre el grupo compuesto por un enlace, $-O-$, $-CH=CH-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-CH(OR^{10})-$, $-N(R^{10})-$, $-N(OR^{10})-$, $-CH(NR^{11}R^{12})-$, $-C(=O)N(R^{17})-$, $-N(R^{17})C(=O)-$, $-N(S(O)_yR^9)-$, $-N(S(O)_yNR^{11}R^{12})-$, $-N(C(=O)R^{17})-$, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-N^+(O^-(R^{10}))-$, $-CH(OH)-CH(OH)-$ y $-CH(O(C=O)R^9CH(OC(=O)R^{9A}))-$, donde R^{9A} es igual que R^9 ;

R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por H, $-OH$, $-C(=O)R^{10}$, $-O(C=O)R^9$, hidroxialquilo y $-CO_2R^{10}$;

15 R^{17} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo, arilo y heteroarilo;

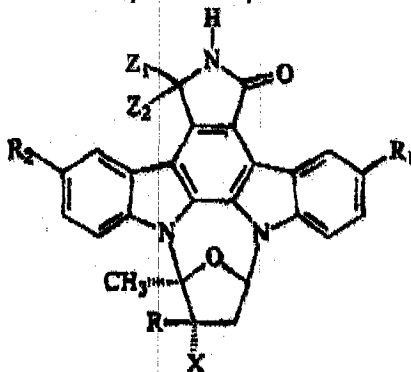
A^1 y A^2 se seleccionan entre el grupo compuesto por H, H; H, OR^2 ; H, $-SR^2$; H, $-N(R^2)_2$; y un grupo en el que A^1 y A^2 juntos forman un resto seleccionado entre el grupo compuesto por $=O$, $=S$ y $=NR^2$;

20 B^1 y B^2 se seleccionan entre el grupo compuesto por H, H; H, $-OR^2$; H, $-SR$; H, $-N(R^2)_2$; y un grupo en el que B^1 y B^2 juntos forman un resto seleccionado entre el grupo compuesto por $=O$, $=S$ y $=NR^2$;

con la condición de que al menos uno de los pares A^1 y A^2 , o B^1 y B^2 , forme $=O$.

25

59. Un método para modular la actividad de una proteína quinasa de linaje múltiple que comprende poner en contacto dicha proteína o una célula que contiene dicha proteína con un compuesto que tiene la fórmula



30 en la que

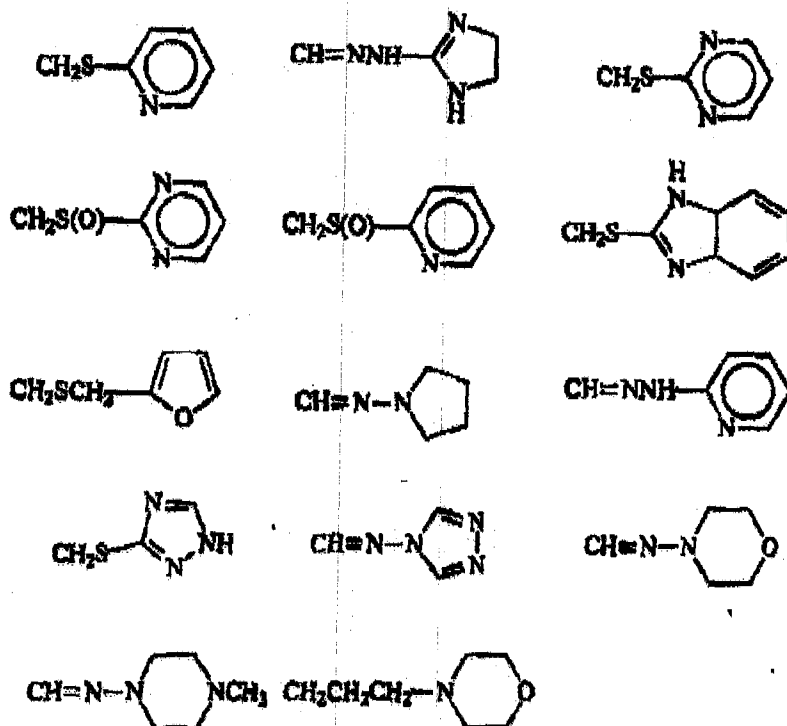
Z_1 es H y Z_2 es H o Z_1 y Z_2 juntos forman $=O$;

R_1 se selecciona entre el grupo compuesto por H, Cl, $CH_2SO_2C_2H_5$, Br, $CH_2S(CH_2)_2NH_2$, $CH_2S(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $CH_2S(CH_2)_2NH_2$, $n-C_4H_9$, $NHCONHC_6H_5$,

- NHCONHC₂H₅, CH₂SC₂H₅, CH₂SC₆H₅, N(CH₃)₂, CH₃, CH₂OCONHC₂H₅, NHCO₂CH₃, CH₂OC₂H₅, CH₂N(CH₃)₂, OH, O-n-propilo, CH=NNH-C(=NH)NH₂, CH=N-N(CH₃)₂, CH₂S(CH₂)₂NH-n-C₄H₉, CHOCH₂OCH₂CH₃, CH₂S[3-(1,2,4-triazina)], CH₂CH₂SCH₃;

5

y

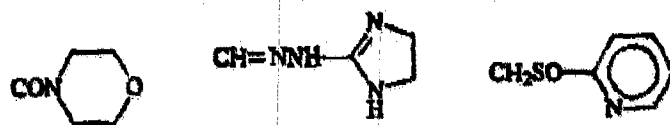


- R₂ se selecciona entre el grupo compuesto por H, Br, Cl, I, CH₂S(CH₂)₂N(CH₃)₂, NHCONHC₂H₅, CH₂SC₂H₅, CH₂OCH₂OCH₂CH₃, CH₂S(3-(1,2,4-triazina)), CH₂CHSCH₃ y CH₂OH;

10

- X se selecciona entre el grupo compuesto por H, CH₂OH, CH₂NH-SerinaH, CO₂CH₃, CONHC₆H₅, CH₂NHCO₂C₆H₅, CH₂NHCO₂CH₃, CH₂N₃, CONHC₂H₅, CH₂NH-Glicina, CON(CH₃)₂, -CH₂NHCO-, CONH₂, CONHC₃H₇, CH₂NH-Serina, CH₂SOCH₃, CH=NOH, CH₂NH-Prolina, CH₂CH₂(2-Piridilo), CH=NNHC(=NH)NH₂, CONH(CH₂)₂OH, CH=NNHCONH₂, CH₂OCOCH₃, -CH₂OC(CH₃)₂O-, CH₂SC₆H₅, CH₂SOC₆H₅, CO₂n-hexilo, CONHCH₃, CO₂(CH₂)₄CH₃;

15



y

R se selecciona entre el grupo compuesto por OH y OCH₃.

20

60. El método de la reivindicación 59, en el que Z₁ y Z₂ son H; X es CO₂CH₃; R₁ es NHCONHC₂H₅; R₂ es CH₂CH₂(2-Piridilo); y R es OH.

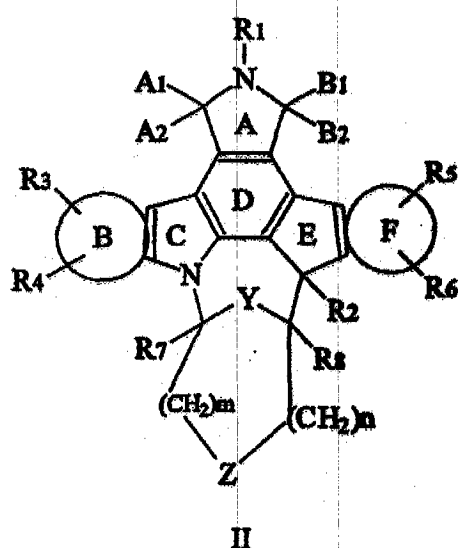
61. El método de la reivindicación 59, en el que Z₁ y Z₂ son H; X es CO₂CH₃;

- R_1 y R_2 son $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$; y R es OH .
62. El método de la reivindicación 59, en el que Z_1 y Z_2 son H ; X es CO_2CH_3 ; R_1 y R_2 son $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$; y R es OH .
- 5 63. El método de la reivindicación 59, en el que Z_1 , Z_2 , R_1 y R_2 son H ; X es CO_2CH_3 ; y R es OH .
- 10 64. El método de la reivindicación 59, en el que Z_1 , Z_2 , R_1 y R_2 son H ; X es $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$; y R es OH .
65. El método de la reivindicación 59, en el que Z_1 , Z_2 y R_1 son H ; R_2 es CH_2OH ; X es CO_2CH_3 ; y R es OH .
- 15 66. El método de la reivindicación 59, en el que Z_1 y Z_2 son H ; R_1 y R_2 son $\text{H}_2\text{S}(3-(1,2,4\text{-triazina}))$; X es CO_2CH_3 ; y R es OH .
67. El método de la reivindicación 59, en el que Z_1 y Z_2 son H ; R_1 es Br ; R_2 es I ; X es CO_2CH_3 ; y R es OH .
- 20 68. El método de la reivindicación 59, en el que Z_1 y Z_2 son H ; R_1 y R_2 son $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$; X es CO_2CH_3 ; y R es OH .
69. El método de la reivindicación 59, en el que Z_1 , Z_2 , R_1 y R_2 son H ; X es CO_2CH_3 ; y R es OCH_3 .
- 25 70. El método de la reivindicación 59, en el que Z_1 y Z_2 juntos forman $=\text{O}$; R_1 y R_2 son Br ; X es CO_2CH_3 ; y R es OH .

ferencia en su totalidad. Los compuestos que tienen la fórmula III, y los métodos para su preparación, están descritos en las Patentes EE.UU. 5.741.808, 5.621.100, 5.621.101, 5.461.146 y 5.756.494 y en WO 97/46567, cada una de las cuales es aquí incorporada como referencia en su totalidad. Los compuestos que tienen la fórmula IV, y sus métodos de preparación, están descritos en las Patentes EE.UU. 5.741.808, 5.621.100, 5.621.101, 5.461.146 y 5.756.494 y en WO 97/46567, cada una de las cuales es aquí incorporada como referencia en su totalidad.

Los compuestos que tienen la fórmula II incluyen los diastereómeros y los enantiómeros alrededor de los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes R^2 , R^7 y R^8 .

Los indenopirrolocarbazoles con puente preferidos están representados por la fórmula II:



En algunas realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula II, R^1 es H. En otras realizaciones preferidas, R^2 es H, hidroxilo o alquilo sustituido o no sustituido.

En otras realizaciones preferidas, R^3 , R^4 , R^5

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

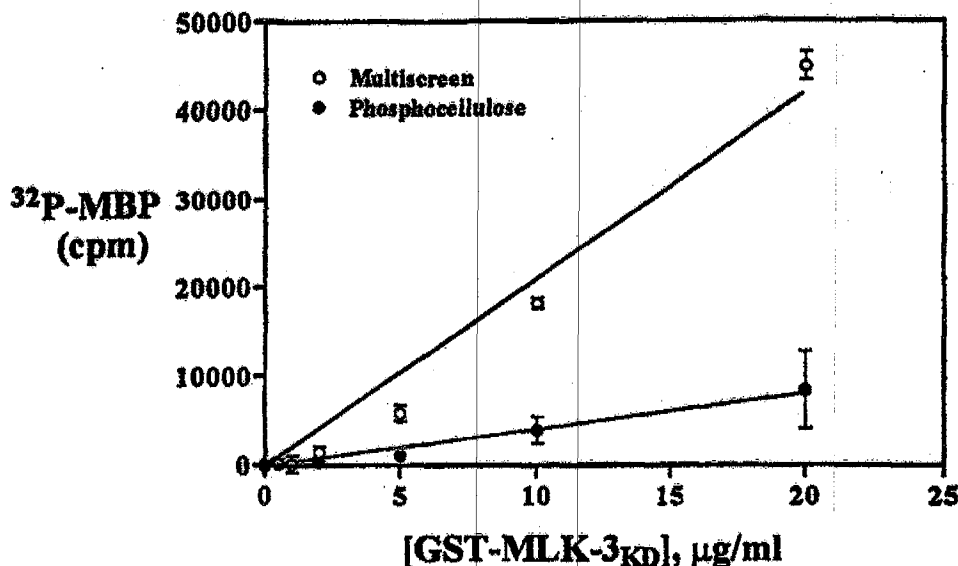


285
285

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : G01N 33/50, C12Q 1/68, G01N 33/68, A61K 31/40, 31/535, 31/55		A1	(11) International Publication Number: WO 00/13015
			(43) International Publication Date: 9 March 2000 (09.03.00)
(21) International Application Number: PCT/US99/18864		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, 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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 18 August 1999 (18.08.99)			
(30) Priority Data: 60/097,980 26 August 1998 (26.08.98) US			
(71) Applicant: CEPHALON, INC. [US/US]; 145 Brandywine Parkway, West Chester, PA 19380 (US).			
(72) Inventors: MARONEY, Anna; 696 Meadowbrook Lane, Media, PA 19063 (US). WALTON, Kevin, M.; 6 Rock Ridge Drive, Old Saybrook, CT 06475 (US). DIONNE, Craig, A.; 106 Victoria Court, Downingtown, PA 19335 (US). NEFF, Nicola; 59 Todmorden Drive, Wallingford, PA 19086 (US). KNIGHT, Ernest, Jr.; 2604 Calibogue Club, Hilton Head Island, SC 29928 (US). GLICKSMAN, Marcie, A.; 531 Bryn Mawr Avenue, Swarthmore, PA 19089 (US).		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(74) Agent: CREASON, Gary, L.; Fish & Richardson, P.C., 225 Franklin Street, Boston, MA 02110-2804 (US).			

(54) Title: MODULATING MULTIPLE LINEAGE KINASE PROTEINS



(57) Abstract

Methods for identifying compounds which modulate activity of a multiple lineage kinase protein and promotes cell survival or cell death comprising the steps of contacting the cell containing the multiple lineage kinase protein with the compound, determining whether the compound decreases activity of the multiple lineage kinase protein, and determining whether the compound promotes cell survival are provided. Methods for identifying compounds which may be useful in the treatment of neurodegenerative disorders and/or inflammation are also provided. Methods for modulating the activity of a multiple lineage kinase protein comprising contacting the protein or a cell containing the protein with an indeno- or indolo- compound of the invention are also provided. Methods of treating neurodegenerative

286
286**What is claimed is:**

1. A method for identifying a compound which modulates activity of a multiple lineage kinase protein and promotes cell survival comprising the steps of:
 - (a) contacting said cell containing said multiple lineage kinase protein with said
5 compound;
 - (b) determining whether said compound decreases activity of said multiple lineage kinase protein; and
 - (c) determining whether said compound promotes cell survival.
2. The method of claim 1 wherein said protein is selected from the group consisting of
10 multiple lineage kinase 1, multiple lineage kinase 2, multiple lineage kinase 3, leucine zipper bearing kinase, dual leucine zipper bearing kinase, and multiple lineage kinase 6.
3. The method of claim 2 wherein said cell is contacted *in vitro*.
4. The method of claim 2 wherein said cell is contacted *in vivo*.
5. The method of claim 2 wherein said protein activity is determined by measuring the
15 activity or phosphorylation state of a substrate of said protein.
6. The method of claim 5 wherein said substrate is selected from the group consisting of JNK1, JNK2, JNK3, ERK1, ERK2, p38 α , p38 β , p38 γ , p38 δ , MEK1, MEK2, MKK3, MKK4 (SEK1), MEK5, MKK6, MKK7, jun, ATF2, ELK1, and the mammalian homolog of AEX-3.
7. The method of claim 2 wherein said protein activity is determined by measuring the
20 activity of a substrate of said protein, amount of a substrate of said protein, or mRNA encoding said substrate of said protein.
8. The method of claim 2 wherein said protein activity is determined by an *in vitro* kinase assay or binding assay.

288
288

19. The method of claim 16 wherein said protein activity is determined by measuring the activity of a substrate of said protein.
20. The method of claim 19 wherein said substrate is selected from the group consisting of JNK1, JNK2, JNK3, ERK1, ERK2, p38 α , p38 β , p38 γ , p38 δ , MEK1, MEK2, MKK3, 5 MKK4 (SEK1), MEK5, MKK6, MKK7, jun, ATF2, ELK1, and the mammalian homolog of AEX-3.
21. The method of claim 16 wherein said protein activity is determined by measuring the activity of a substrate of said protein, amount of said protein, or mRNA encoding said protein.
22. The method of claim 16 wherein said protein activity is determined by an *in vitro* 10 kinase assay or binding assay.
23. The method of claim 16 wherein said promotion of cell survival is determined by using cells at risk of dying and comparing the amount of living cells which were contacted with said compound with the amount of living cells which were not contacted with said compound.
- 15 24. The method of claim 23 wherein said cells are primary embryonic motoneuron cells.
25. The method of claim 23 wherein said cells overexpress said multiple lineage kinase protein.
26. The method of claim 16 wherein said promotion of cell survival is determined by observing an increase in apoptosis.
- 20 27. The method of claim 16 wherein said cell is a neuronal cell.
28. The method of claim 16 wherein said cell is involved in a neurodegenerative disease.

2020
Bogotá, D.C.,

ASUNTO

Radicación	03 - 011003
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio	11624
Folios	8

Patente de Invención

X

Patente de Modelo de Utilidad

10

Vía Nacional

11

Vía PCT (fase nacional)

X

Cap. I

11

Cap. II

X

No. Sol. Internacional

PCT/US01/24822

Fecha de Presentación Internal.

Agosto 08 de 2001

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:

1.1. Descripción: Folios: 9 a 119 como se radicó inicialmente

1.2. Reivindicaciones: Folios: **120** a **131** como se radicó inicialmente
Folios: **267** a **283** modificadas

1.3. Prioridad: **US No. 09/637,054 del 11 de Agosto de 2000**

1.6 Respuesta del solicitante: Folios: 265 a 284

2. Objeto de la invención

- **Título de la solicitud:** “METODOS PARA MODULAR PROTEINAS KINASA DE LINAJE MULTIPLE Y PARA ESTUDIAR COMPUESTOS QUE MODULAN PROTEINAS KINASA DE LINAJE MULTIPLE”

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

- **Reivindicaciones de la 1 a la 20:** Método para identificación de un compuesto que modula la actividad de una proteína quinasa de linaje múltiple y promueve la supervivencia celular o la muerte celular que comprende las etapas de:
 - (a) Poner en contacto *in vitro* dicha célula, con el compuesto
 - (b) Determinar si dicho compuesto aumenta o disminuye la actividad de dicha proteína
 - (c) Determinar si dicho compuesto promueve la supervivencia celular o la muerte celular
- **Reivindicaciones de la 21 a la 51:** Usos
- **Reivindicaciones de la 52 a la 70:** Método de Tratamiento

El **problema planteado en la presente solicitud** es el desarrollar métodos de identificación y tratamiento de compuestos que modulan una proteína Kinasa de Linaje Múltiple y promueven la supervivencia celular.

Para **resolver este problema técnico**, la **solicitud en estudio proporciona** métodos para identificar compuestos que modulan la actividad de una proteína Kinasa de Linaje Múltiple.

- El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: **A61K 31/403**

3. Respuesta a los argumentos del solicitante

- El solicitante pasa un nuevo capítulo reivindicatorio, y esta oficina lo acepta.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las **Reivindicaciones 2, 3 y 7:** contienen la misma materia a proteger, que la que se encuentra en la reivindicación 1.
- La **Reivindicación 4:** un método no puede estar definido por su uso.
- Las **Reivindicaciones 5 y 6:** contienen la misma materia a proteger.

Por lo anteriormente expuesto, **es preciso requerir al interesado para que señale el verdadero alcance de su invención.**

5. **Excepción a la patentabilidad** (artículo 20 D486 literal d)

Las **Reivindicaciones** de la **52** a la **70** reclaman **Método de Tratamiento**, y de acuerdo con la legislación Colombiana, éstos **No** se consideran para protección por patente.

6. **Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto** (artículos 14 y 21 D 486)

Las **Reivindicaciones** **21** y **51** reclaman **Uso**, y de acuerdo con la legislación Colombiana, el uso reclamado **No** se considera para protección por patente.

7. **Determinación del Estado de la Técnica**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: **Agosto 11 de 2000**

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud; **aclarando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas y presentan un soporte, dentro de las muchas posibilidades que allí se encuentran:**

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 00/13015	MODULATING MULTIPLE LINEAGE KINASE PROTEINS	Marzo 09 de 2000

8. **Análisis de patentabilidad** (artículo 14 D486)

8.1 **Novedad** (artículo 16 D486)

La **Novedad** de las siguientes reivindicaciones, se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

- **Reivindicaciones** de la **1** a la **20**: Método para identificación de un compuesto que modula la actividad de una proteína quinasa de linaje múltiple y promueve la supervivencia celular o la muerte celular que comprende las etapas de:
 - (a) Poner en contacto *in vitro* dicha célula, con el compuesto
 - (b) Determinar si dicho compuesto aumenta o disminuye la actividad de dicha proteína
 - (c) Determinar si dicho compuesto promueve la supervivencia celular o la muerte celular

El **Método de Identificación** se encuentra ampliamente divulgado en la publicación **WO 00/13015**, como a continuación se evidencia: