



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark	Marcas
Patent	Patentes
Health Permit	Registros Sanitarios
Software	Soporte Lógico
Commercial Name	Nombres Comerciales
Design	Diseños

Radirección : 62000003 00000004 Folios: 91
Fecha (AMD): 2006-03-21 16:37:14
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NAL 1 444 RESPUESTA
Dependencia: JEF DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor
JEFE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: EXPEDIENTE : 05-088883

PATENTE PCT : "INHIBIDORES DE P 38 Y SUS
METODOS DE USO" TM

ACTUACION : RESPUESTA EXAMEN DE FORMA

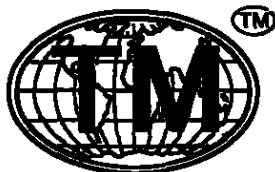
Estimados señores:

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la Cédula de Ciudadanía No.17.117.818 expedida en Bogotá, Abogado titulado en ejercicio y portador de la Tarjeta Profesional No. 17.402 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad ARRAY BIOPHARMA, INC., según Poder debidamente conferido y legalizado, adjunto a las diligencias administrativas de la referencia.

Encontrándome dentro del término legal comparezco para responder el oficio de Requerimiento No.11080 del Examen de Forma, emanado de esa Oficina y notificado mediante fijación en lista el 25 de noviembre de 2005, del cual pedido prorroga con fundamento en el 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 y la Decisión 486 de 2.000 de C.A.N, en los siguientes términos:

- 1.- Presentamos un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 36 reivindicaciones, donde aparece en forma correcta la numeración de las mismas.

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufette 245 Parque Central Bavaria
Tel. (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: consultas@tmtamayo.net, carlos.tamayo@tmtamayo.net
www.tmtamayo.com / Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark

Patent

Health Permit

Software

Commercial Name

Design

1296
Marcas

Patentes

Registros Sanitarios

Soporte Lógico

Nombres Comerciales

Diseños

2.- Presentamos las figuras que se mencionan en el capítulo descriptivo.

3.- Para dar cumplimiento a los requerimientos de su despacho, de acuerdo con los artículos 26 literal k de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, presentamos:

3.1. Documentos de Cesión debidamente legalizados por Apostilla para las prioridades reivindicadas Nos. 10/378,164 y 10/688,849 de los inventores para la patente de la referencia a la sociedad ARRAY BIOPHARMA, INC.

De acuerdo con lo anterior, solicito dar por subsanado dicho requerimiento y ordenar lo pertinente con el fin de que el expediente en mención siga su curso normal.

NOTIFICACIONES

Mi poderdante y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi Oficina de Abogado ubicada en la Carrera 13A No. 28- 38 Bufete 245 MZ.2 Parque Central Bavaria de la ciudad de Bogotá D.C.

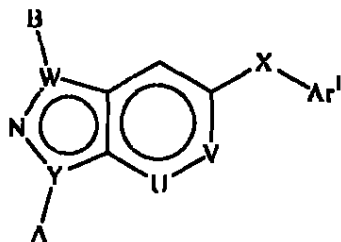
Del señor Jefe


CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ
No.17.117.818 expedida en Bogotá,
T.P No. 17.402 del C.S.J.

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufete 245 Parque Central Bavaria
Tel. (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: consultas@tmtamayo.net, carlos.tamayo@tmtamayo.net
www.tmtamayo.com / Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que incluye enantiómeros, diastereoisómeros, solvatos resueltos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



en donde

Y es C, N;

W es C, N, S, u O, siempre que W es N, S, u O cuando Y es C, y W es C o N cuando Y es N;

U es CH o N;

V es C-E o N;

X es O, S, SO, SO₂, NR⁷, C=O, CHR⁷, -C=NOR¹, -C=CHR¹, o -CHOR¹;

R¹ es H, PO₃H₂, SO₃H₂, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

1298

Z es alquileo con 1 a 4 carbonos, o alquienileno o alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileo, alquienileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

R' es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar¹ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector amino, Z_n-NR²R³, Z_n-NR²(C=O)R², Z_n-SO₂R², Z_n-SOR², Z_n-SR², Z_n-OR², Z_n-(C=O)R², Z_n-(C=O)OR², Z_n-O-(C=O)R², alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

R² y R³ son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo,

heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -
cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹ puede ser
sustituido o no sustituido,

o R² junto con R³ y N forma un anillo heterociclo
saturado o parcialmente no saturado con 1 o más
heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho
heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en
donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo
aromático;

B es H, NH₂, o metilo sustituido o no sustituido;

E es H, Z_n -NR²R³, Z_n -(C=O)R⁴, Z_n -(C=O)R⁵, Z_n -NR⁵(C=O)R⁵, Z_n -
O(C=O)R¹, Z_n -OR⁵, Z_n -SO₂R⁵, Z_n -SO₂R⁴, Z_n -SOR⁵, Z_n -SR⁵, Z_n -
NH(C=O)NHR⁵, o R⁵;

R⁴ es un aminoácido natural o no natural sustituido o
no sustituido, un aminoácido natural o no natural
protegido, NH(CHR⁶) (CH₂)_mOR⁵ en donde m es un entero
de 1 a 4, o NR²R³;

R⁵ es H, OH, un grupo protector de amino, un grupo
protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un
grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo,
alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo,
heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi,
heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo,
o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo,
alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo,
heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi,

1299

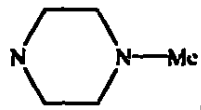
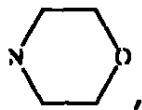
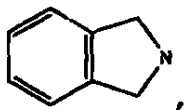
heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido; R⁶ es una cadena lateral de un aminoácido natural, Z_n -NR²R³, Z_n -OR⁵, Z_n -SO₂R⁵, Z_n -SOR⁵, o Z_n -SR⁵; y n es 0 o 1,

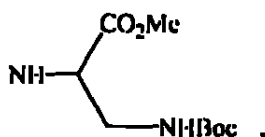
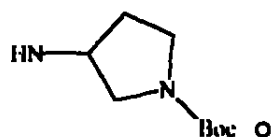
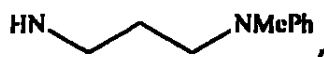
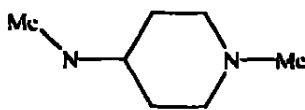
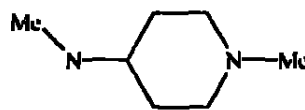
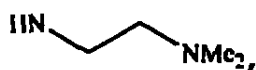
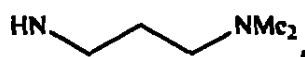
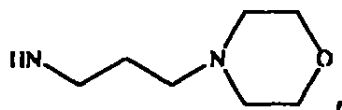
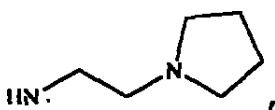
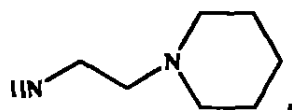
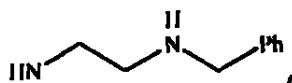
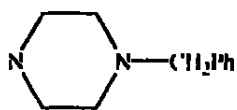
siempre que cuando B es H y A es CH=CH-R⁸ en donde R⁸ es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces X-Ar¹ es un sustituyente en donde Ar¹ es distinto de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida sustituido o no sustituido cuando X es O, S, C=O, S=O, C=CH₂, CO₂, NH, o N(alquilo C₁-C₈) .

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar¹ es fenilo, tiofenilo, furanilo, naftilo, isoxazolilo, indolilo, piridilo, pirimidilo, 2-piperidona, 3-piperidona, o 4-piperidona.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde Ar¹ es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-metilofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-(MeS)-fenilsulfuro, 3-(MeSO₂)-fenilo o 3-metilo-4-fluorofenilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde NR²R³ es NH₂, piperidinilo, pirrolidinilo,





5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es H, 4-MeO-Ph-(CH₂), NH₂, CH₂CH=CH₂, CH₂CH(OH)CH₂OH, CH₂C(=O)H, CH₂-isoxazol, (CH₂)NH₂, (CH₂)NHBoc, CH=CHPh, (C=O)H, CH₂OH, CH₂OCH₃, (C=O)Me, (C=O)Et, metilo, etilo, isopropilo, CH₂CF₃, HN(C=O)Me, SO₂Me, SO₂Ph, PhO, PhNH, o 4-MeO-PhNH.

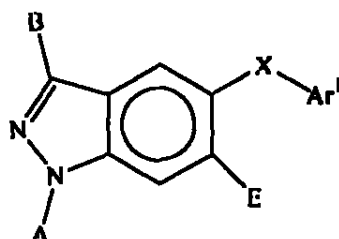
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es N, W es C, U es C, y V es N.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es N, W es C, U es N y V es C.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es C, W es N, U es C y V es C.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es C, W es O, U es C y V es C.

10. Un compuesto que incluye los enantiómeros, diastereoisómeros, solvatos resueltos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicho compuesto tiene la fórmula



en donde

X es O, S, SO, SO₂, NR⁷, C=O, CHR⁷, -C=CHR¹, -C=NOR¹, o CHOR¹;

R¹ es H, PO₃H₂, SO₃H₂, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

Z es alquileno con 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

R^1 es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector de amino, $Z_n-NR^2R^3$, $Z_n-NR^2(C=O)R^2$, $Z_n-SO_2R^2$, Z_n-SOR^2 , Z_n-SR^2 , Z_n-OR^2 , $Z_n-(C=O)R^2$, $Z_n-(C=O)OR^2$, $Z_n-O-(C=O)R^2$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido,

1304
o R^i junto con R^3 y N forma un anillo heterociclo saturado o parcialmente no saturado con 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

B es H, NH_2 , o metilo sustituido o no sustituido;

E es H, $Z_n-NR^2R^3$, $Z_n-(C=O)R^5$, $Z_n-O(C=O)R^5$, Z_n-OR^5 , $Z_n-SO_2R^5$, $Z_n-SO_2R^4$, Z_n-SOR^5 , Z_n-SR^5 , o R^5 ;

R^5 es H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido; y

n es 0 o 1.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es O.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es S.

1305

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es NR^7 .

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es C=O .

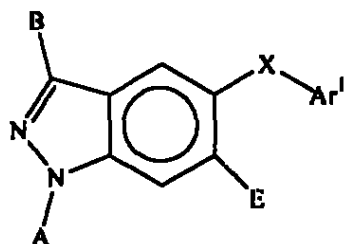
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es CHR^7 .

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es C=NOR^1 .

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es C=CHR^1 .

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es CHOR^1 .

19. Un compuesto que incluye enantiómeros, diastereoisómeros, solvatos resueltos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicho compuesto tiene la fórmula



en donde

X es O, S, SO, SO_2 , NR^7 , C=O , CHR^7 , $-\text{C=NOR}^1$, $-\text{C=CHR}^1$, o CHOR^1 ;

R^1 es H, PO_3H_2 , SO_3H_2 , alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi,

1308 12

heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

Z es alquilenilo con 1 a 4 carbonos, o alquenilenilo o alquinilenilo cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquilenilo, alquenilenilo, o alquinilenilo puede ser sustituido o no sustituido;

R' es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar¹ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector de amino, Z_n -NR²R³, Z_n -NR²(C=O)R², Z_n -SO₂R², Z_n -SOR², Z_n -SR², Z_n -OR², Z_n -(C=O)R², Z_n -(C=O)OR², Z_n -O-(C=O)R², alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

R² y R³ son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de

1307 43

azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido,

o R² junto con R³ y N forma un anillo heterociclo saturado o parcialmente no saturado con 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

B es H, NH₂, o metilo sustituido o no sustituido;

E es Z_n -(C=O)R⁴, Z_n -NR⁵(C=O)R⁵, Z-NH(C=O)NHR⁵ o Z_n -SO₂R⁴;

R⁴ es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, un aminoácido natural o no natural protegido, NH(CHR⁶) (CH₂)_mOR⁵ en donde m es un entero de 1 a 4, o NR²R³;

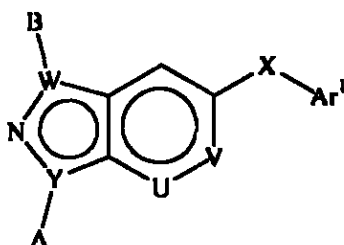
R⁵ es H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi,

heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

R⁶ es una cadena lateral de un aminoácido natural, Z_n -NR²R¹, Z_n -OR⁵, Z_n -SO₂R⁵, Z_n -SOR⁵, o Z_n -SR⁵; y

n es 0 o 1.

20. Un método para tratar o prevenir una condición mediada por p38, que comprende la administración de una cantidad de un compuesto efectivo para tratar o prevenir dicha condición mediada por p38 o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, a un humano o animal que lo necesite, en donde el compuesto tiene la fórmula



en donde

Y es C o N;

W es C, N, S, u O, siempre que W es N, S, u O cuando Y es C, y W es C o N cuando Y es N;

U es CH o N;

V es C-E o N;

1309

X es O, S, SO, SO₂, NR', C=O, CHR', -C=NOR¹, -C=CHR¹, o
CHOR¹;

R¹ es H, PO₃H₂, SO₃H₂, alquilo, alilo, alquenilo,
alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo,
heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi,
heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo,
o Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo,
alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo,
heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi,
heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo,
o Z_n-Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

Z es alquileno con 1 a 4 carbonos, o alquenileno o
alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde
dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser
sustituido o no sustituido;

R' es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar¹ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede
ser sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector de amino, Z_n-NR²R³, Z_n-
NR²(C=O)R², Z_n-SO₂R², Z_n-SOR², Z_n-SR², Z_n-OR², Z_n-(C=O)R², Z_n-
(C=O)OR², Z_n-O-(C=O)R², alquilo, alilo, alquenilo,
alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo,
heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-
heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo,
alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo,
heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-

cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

R² y R³ son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido,

o R² junto con R³ y N forma un anillo heterociclo saturado o parcialmente no saturado con 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

B es H, NH₂, o metilo sustituido o no sustituido;

E es H, Z_n -NR²R³, Z_n -(C=O)R⁴, Z_n -(C=O)R⁵, Z_n -NR⁵(C=O)R⁵, Z_n -O(C=O)R⁵, Z_n -OR⁵, Z_n -SO₂R⁵, Z_n -SOR⁵, Z_n -SR⁵, Z_n -NH(C=O)NHR⁵, o R⁵;

R⁴ es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, un aminoácido natural o no natural

protegido, $\text{NH}(\text{CHR}^6) (\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$ en donde m es un entero de 1 a 4, o NR^2R^3 ;

R^4 es H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o $\text{Z}_n\text{-Ar}^1$, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, o $\text{Z}_n\text{-Ar}^1$ puede ser sustituido o no sustituido;

R^6 es una cadena lateral de un aminoácido natural, $\text{Z}_n\text{-NR}^2\text{R}^3$, $\text{Z}_n\text{-OR}^5$, $\text{Z}_n\text{-SO}_2\text{R}^5$, $\text{Z}_n\text{-SOR}^5$, o $\text{Z}_n\text{-SR}^5$; y

n es 0 o 1,

siempre que cuando B es H y A es $\text{CH}=\text{CH-R}^8$ en donde R^8 es un alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces X-Ar^1 es un sustituyente en donde Ar^1 es distinto de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida cuando X es O, S, C=O, S=O, C=CH₂, CO₂, NH, o N(alquilo C₁-C₈) .

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde Y es N, W es C, U es C, y V es N.

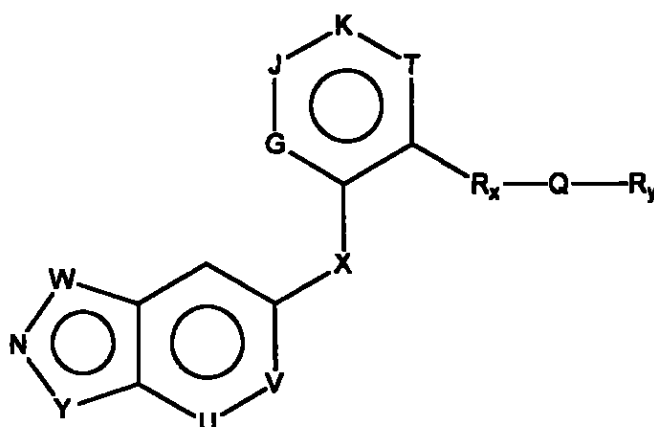
22. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde Y es N, W es C, U es N y V es C.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde Y es C, W es N, U es C y V es C.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde Y es C, W es O, U es C y V es C.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicha condición mediada por p38 es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, un trastorno con destrucción de hueso, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral o una enfermedad neurodegenerativa.

26. Un compuesto que incluye enantiómeros, diastereoisómeros, solvatos resueltos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



en donde

Y es CR¹, O, S, o NR²;

W es CR^3 , N, NR^4 , S u O, siempre que W es NR^4 , S, u O cuando Y es CR^1 y W es CR^3 o N cuando Y es NR^2 ;

R^3 es H, NH_2 , F, Cl, metilo o metilo sustituido;

R^4 es H, metilo o metilo sustituido;

R^1 y R^2 son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, $Z_n-NR^aR^b$, $Z_n-NR^a(C=O)R^b$, $Z_n-SO_2R^a$, Z_n-SOR^a , Z_n-SR^a , Z_n-OR^a , $Z_n-(C=O)R^a$, $Z_n-(C=O)OR^a$, $Z_n-O-(C=O)R^a$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1 , en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

Ar^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido; R^a y R^b son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un

grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido, o R^a y R^b junto con los átomos a los cuales ambos están unidos forman un anillo heterociclo saturado o parcialmente insaturado con 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

Z es alquileno con 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno,

21
1315

alquenileno, o alquinileno puede ser
sustituido o no sustituido;

n es 0 o 1;

U es CR^c o N;

V es CR^c o N;

R^c es H, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

X es O, S, SO, SO₂, NR⁵, C=O, CH₂, CH₂Z_n-OH, o C=NOR^d;

R⁵ es H, metilo, o metilo sustituido;

R^u es H, PO₃H₂, SO₃H₂, alquilo, alilo, alquenilo,
alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo,
heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi,
heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho
cicloalquilo es saturado o parcialmente no
saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho
heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no
saturado, o Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo,
alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo,
heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,
alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-
heterocicloalquilo y Z_n-Ar¹ puede ser sustituido
o no sustituido;

G, H, J, y T son independientemente N o CR^z, siempre
que cuando cualquiera de dichos G, H, J, y T son N la
cantidad total de G, H, J, o T que es N no excede de
2;

22
1316

R^* es H, F, Cl, Br, CF_3 , OR^6 , SR^6 , alquilo (C_1-C_4) inferior, CN, o NR^6R^7 ;

R^6 y R^7 son independientemente H, CF_3 , alquilo (C_1-C_4) inferior o heteroalquilo (C_1-C_4) inferior;

Q es $-NR^8CONH-$, $-NHCO-$, $-NR^8SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CONR^{11}-$;

R^8 es H o alquilo (C_1-C_4) inferior;

R^{11} es H o alquilo (C_1-C_4) inferior;

R_x es $-(CR^9R^{10})_m-$, $-O(CR^9R^{10})_m-$, $NH(CR^9R^{10})_m-$, o $-S(CR^9R^{10})_m-$ siempre que Q es $-CONR^{11}-$ cuando R^* es $-O(CR^9R^{10})_m-$, $-NH(CR^9R^{10})_m$, o $-S(CR^9R^{10})_m-$;

R^9 y R^{10} son independientemente H, o alquilo inferior, o R' y R^{10} junto con los átomos a los cuales ambos están unidos forman un anillo cicloalquilo que puede ser saturado o parcialmente no saturado;

m es 1-3;

R_y es H, PO_3H , un grupo protector de amino, un grupo protector de oxígeno, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^2 , en donde dicho alquilo, alilo,

25
1317

alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxí, heteroalcoxí, Z_n -cicloalquilo, Z_n -Ar² y Z_n -heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido;

Ar² es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido, en donde dicha sustitución pueden ser 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, CF₃, CN, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, -OR¹², -SR¹², -SO₂R¹², -SO₂NR¹³R¹², NR¹³SO₂R¹², Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxí, heteroalcoxí, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

R¹² y R¹³ son independientemente H, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es

21
B13

saturado o parcialmente no saturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

en donde cuando Ar² es sustituido con -SO₂NR¹³R¹², R¹² y R¹³ puede formar un anillo cicloalquilo o un anillo heterocicloalquilo que puede ser sustituido o no sustituido en donde dicha sustitución pueden ser sustituyentes seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, -COR¹², -SO₂R¹², Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -

35
B19

cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo y Z_n -Ar¹ puede ser sustituido o no sustituido;

en donde cuando Q es -CONR¹¹, R_y en combinacion con R¹¹ es además un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo que puede ser sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n -Ar¹, -COR¹⁴, o -SO₂R¹⁴, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n -cicloalquilo, Z_n -heterocicloalquilo, Z_n -Ar¹, -COR¹⁴, y -SO₂R¹⁴ puede ser sustituido o no sustituido; y

R¹⁴ es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z_n -cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n -heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o

26
1320

parcialmente no saturado, o $Z_n\text{-Ar}^1$, en donde dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, $Z_n\text{-cicloalquilo}$, $Z_n\text{-heterocicloalquilo}$, y $Z_n\text{-Ar}^1$ puede ser sustituido o no sustituido.

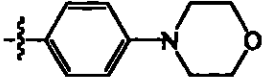
27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde W es CH_2 e Y es NR^2 .

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde G, J, K y T son CR^z .

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde X es NH, S, u O.

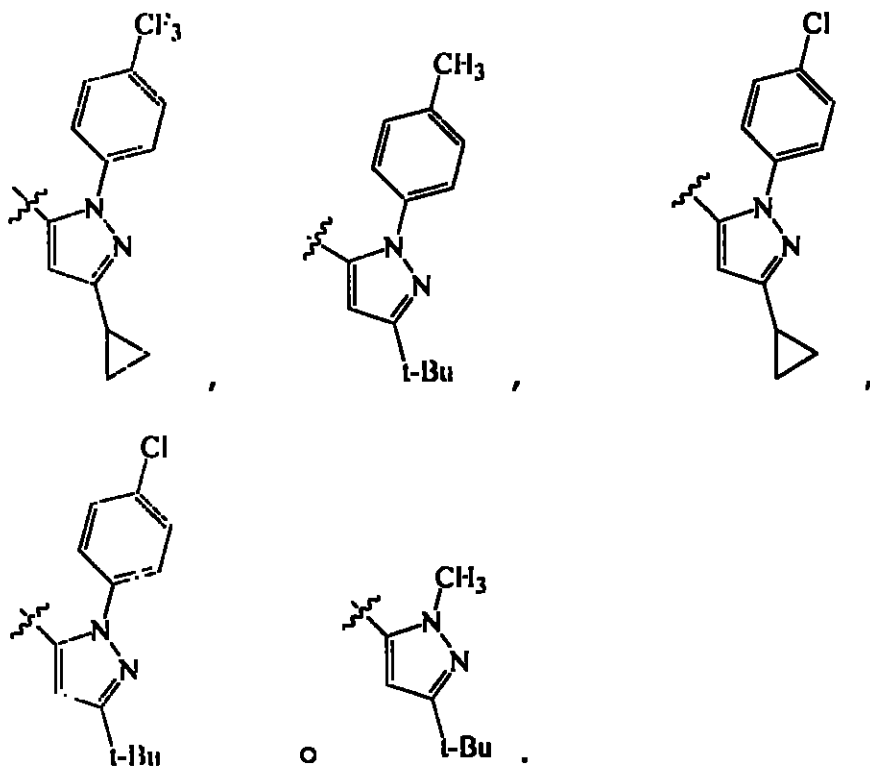
30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde R_x es CH_2 y Q es -NHCO- .

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30,

en donde R_y es isopropilo o .

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde R_x es CH_2 y Q es $\text{-NR}^8\text{CONH-}$.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en donde R_y es



34. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 y un portador farmacéuticamente aceptable.

35. Un método para tratar o prevenir una condición mediada por p38 en un humano o animal, que comprende administrar a dicho humano o animal un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 en una cantidad efectiva para tratar o prevenir dicha condición mediada por p38 o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 35, en donde dicha condición mediada por p38 es enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, trastorno con destrucción de hueso, trastorno proliferativo, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, o enfermedad neurodegenerativa.

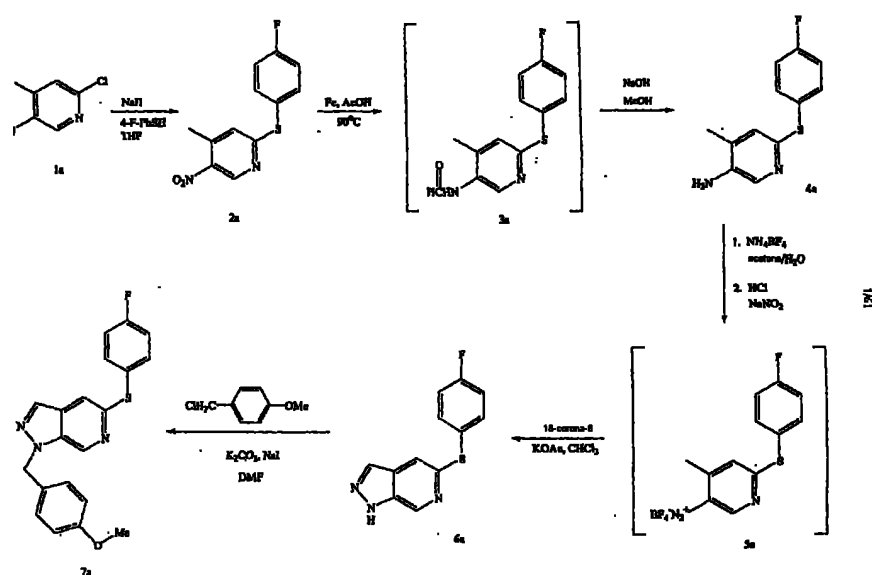


FIG. 1

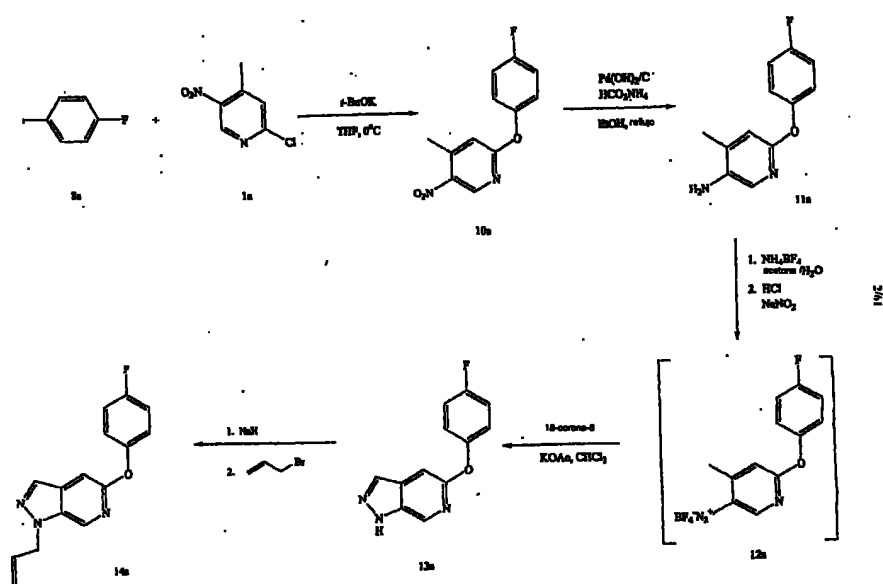


FIG. 2

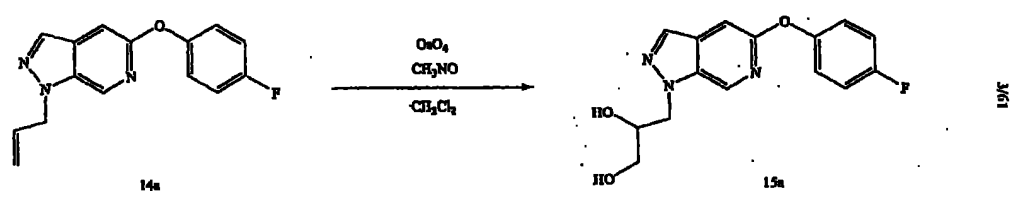
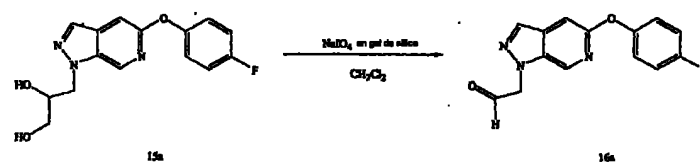


FIG. 3

96



EWT

FIG. 4

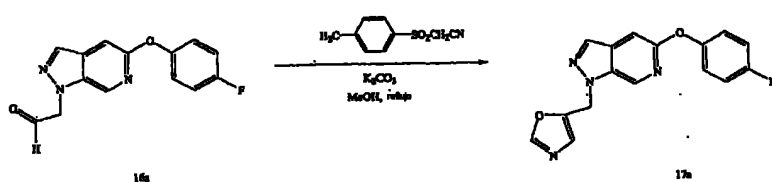


FIG. 5

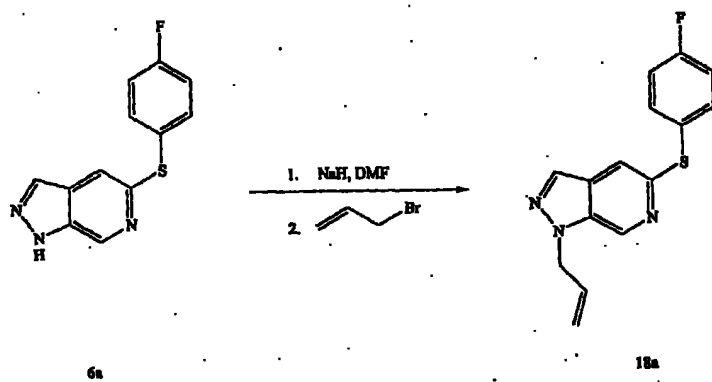


FIG. 6

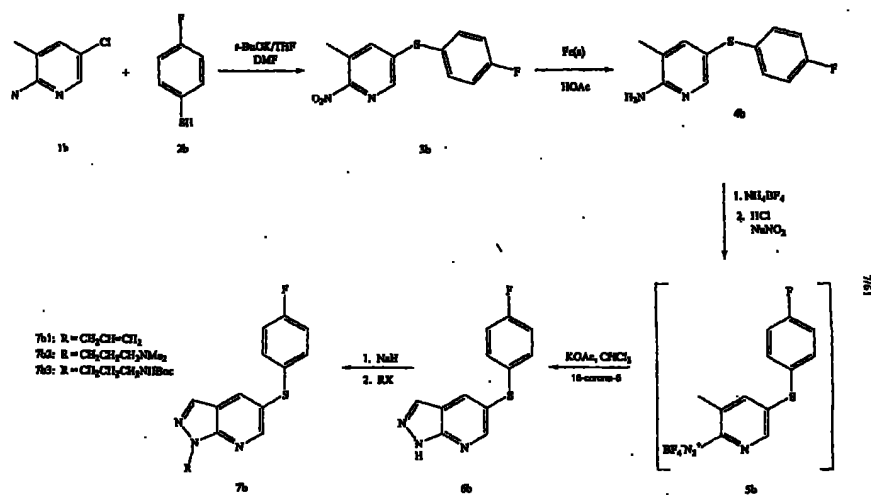


FIG. 7

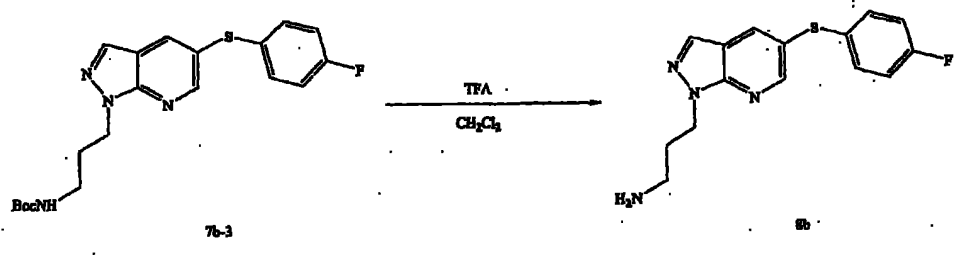


FIG. 8

38

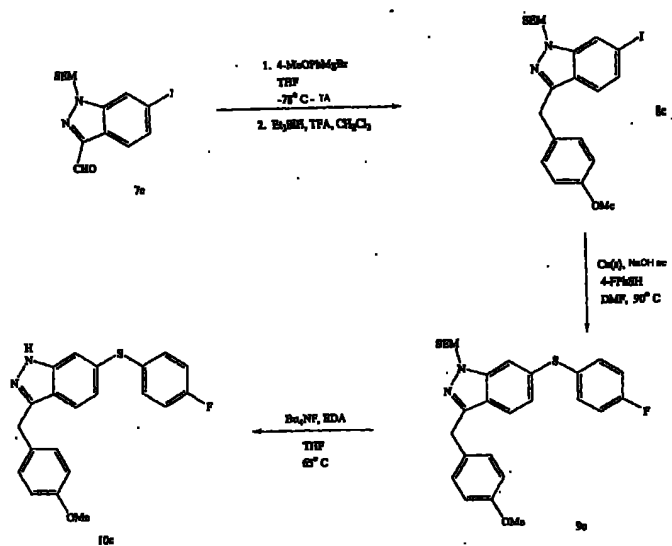


FIG. 9B

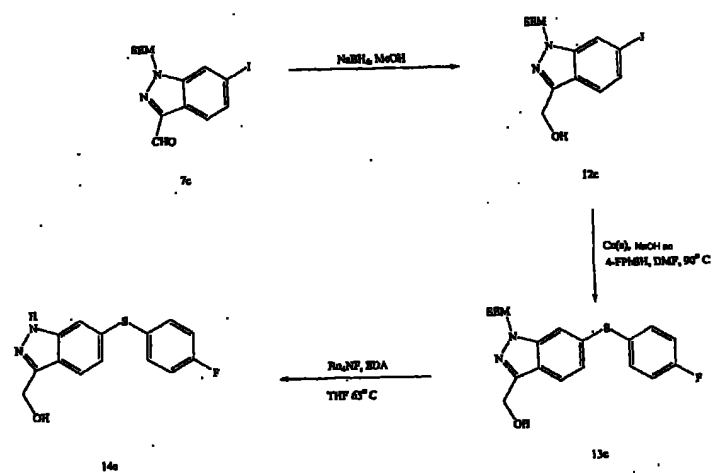


FIG. 10

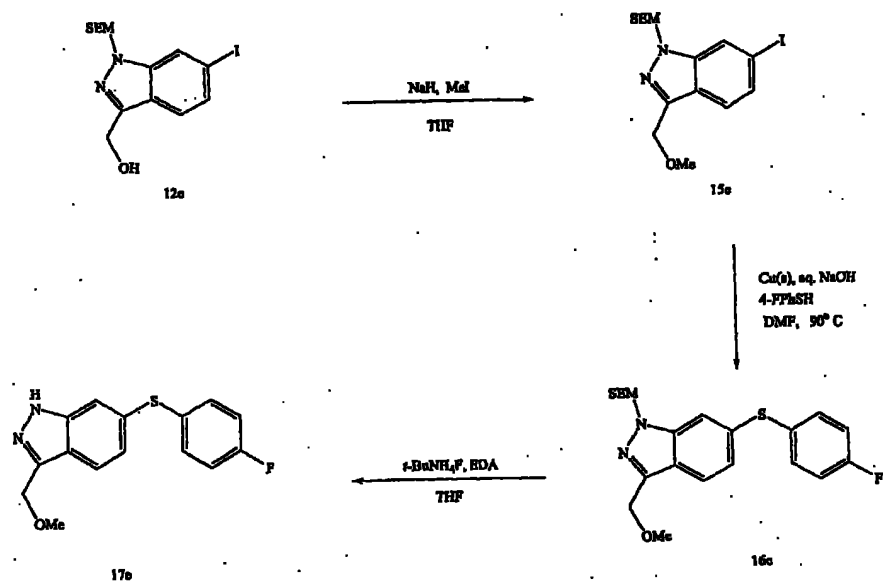


FIG. 11

12/61

12

37

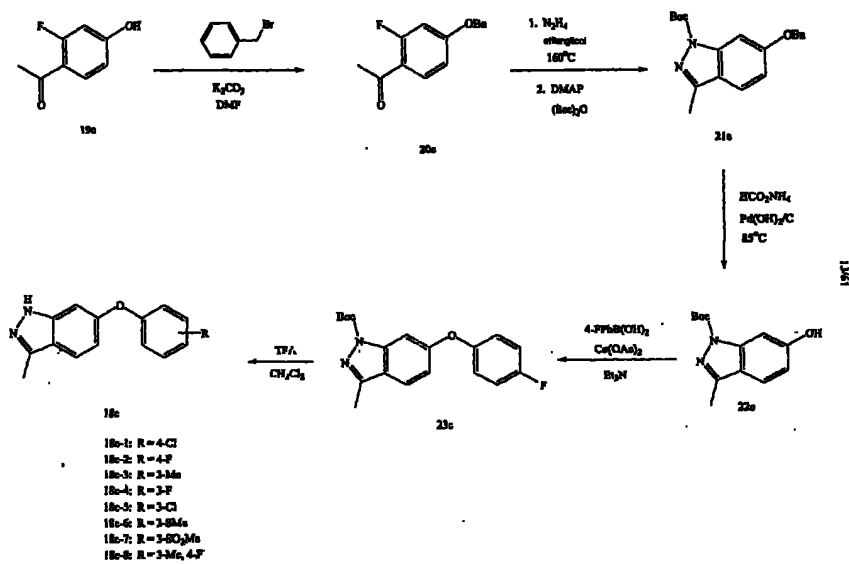


FIG. 12

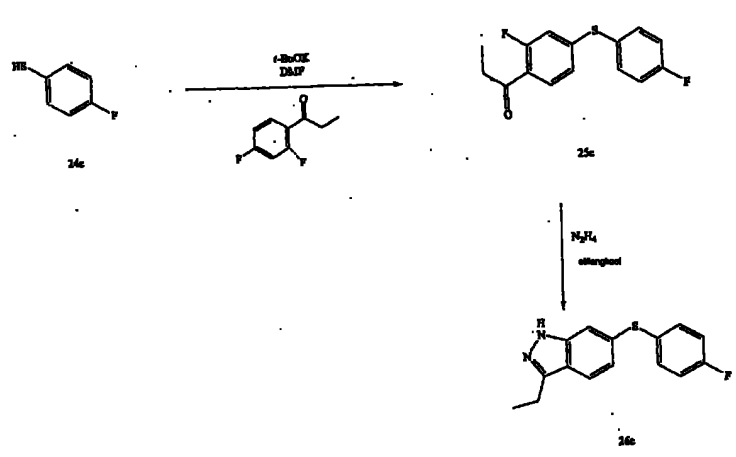


FIG. 13

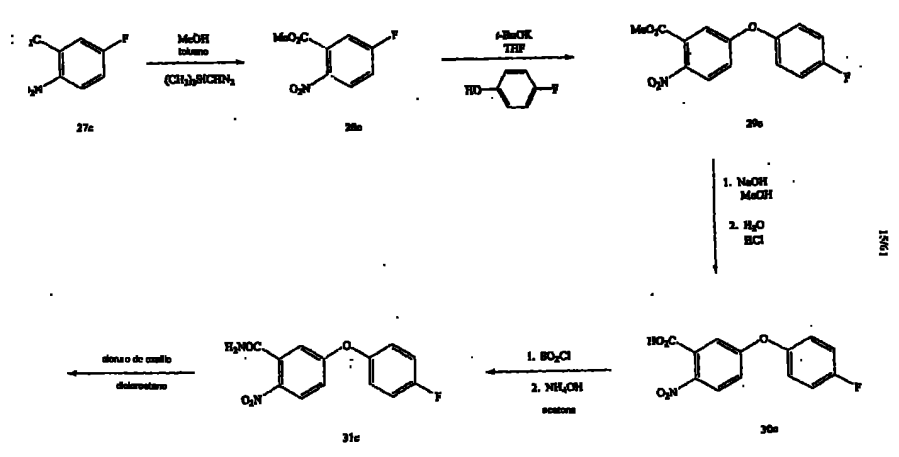


FIG. 14A

42/

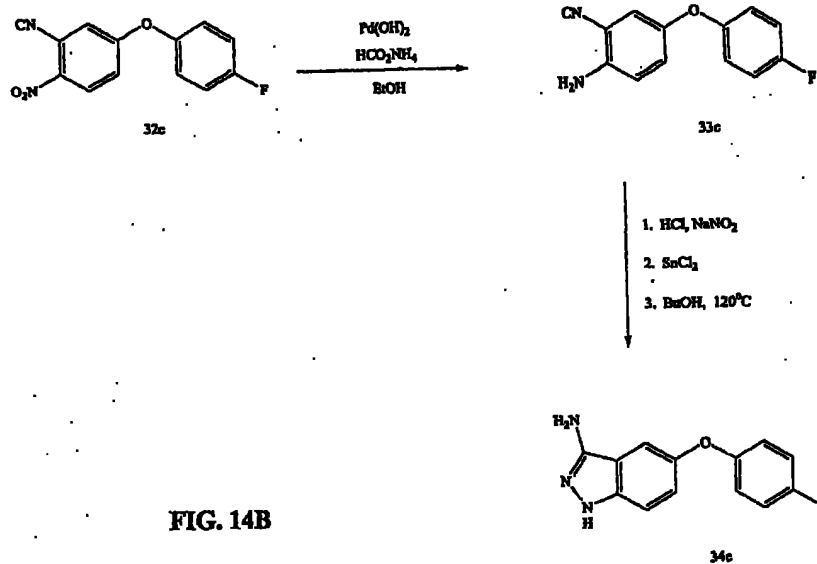
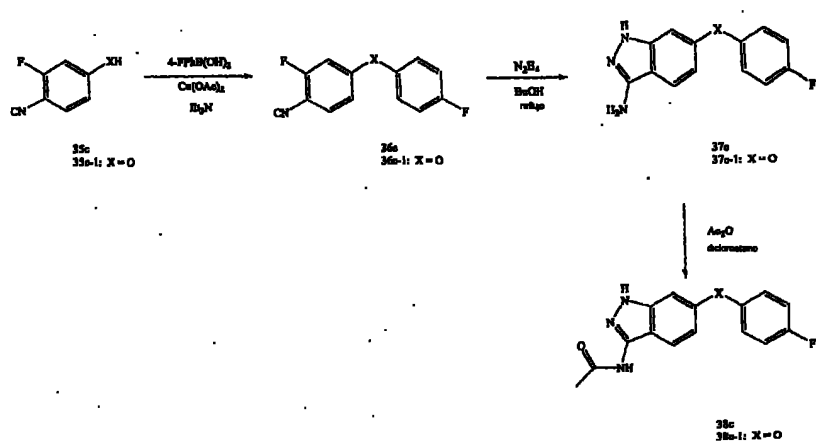


FIG. 14B

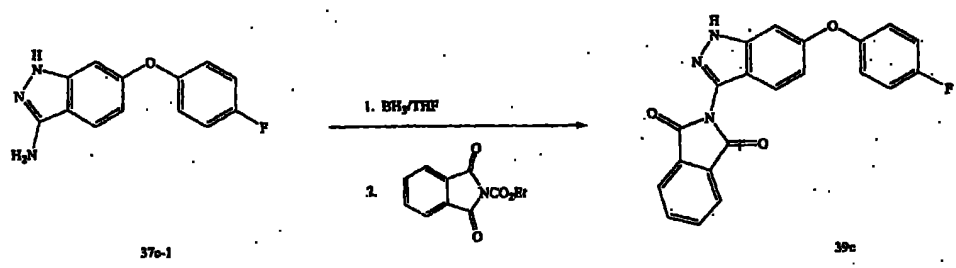


17/61

17

FIG. 15

44



18/61

18

FIG. 16



FIG. 17

19/51

19

19

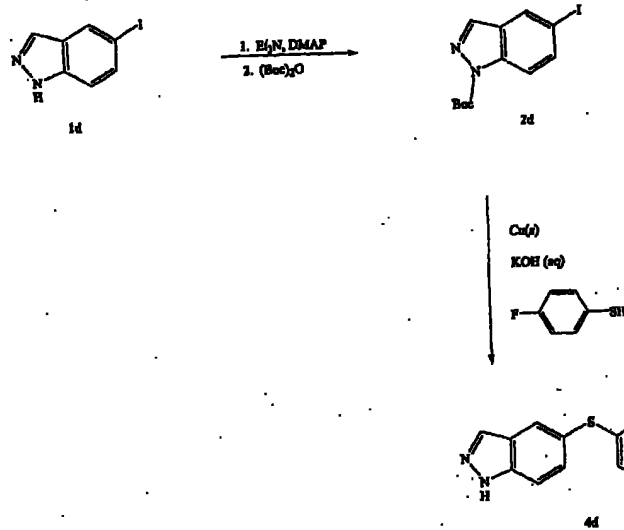
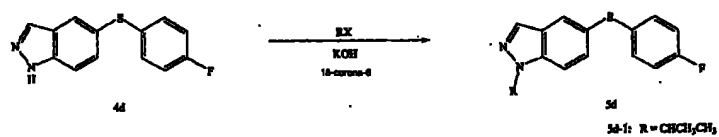


FIG. 18



21/61

21

FIG. 19

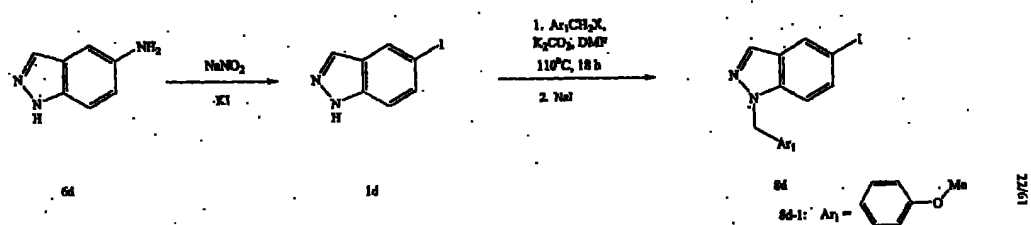
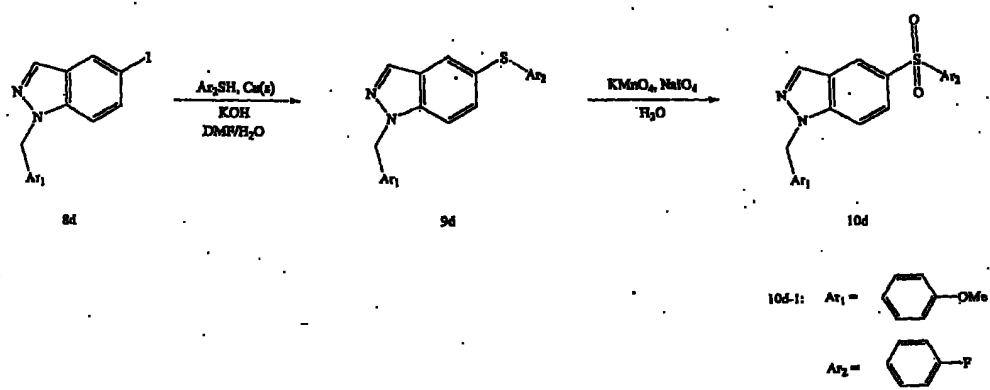


FIG. 20

B44



23/61

23

FIG. 21

26

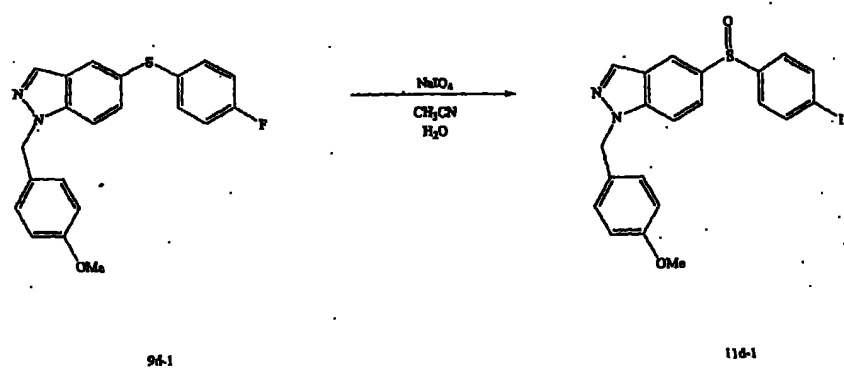


FIG. 22

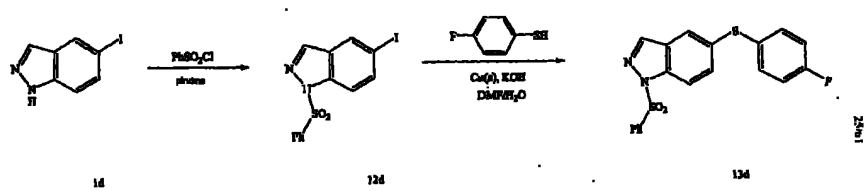


FIG. 23

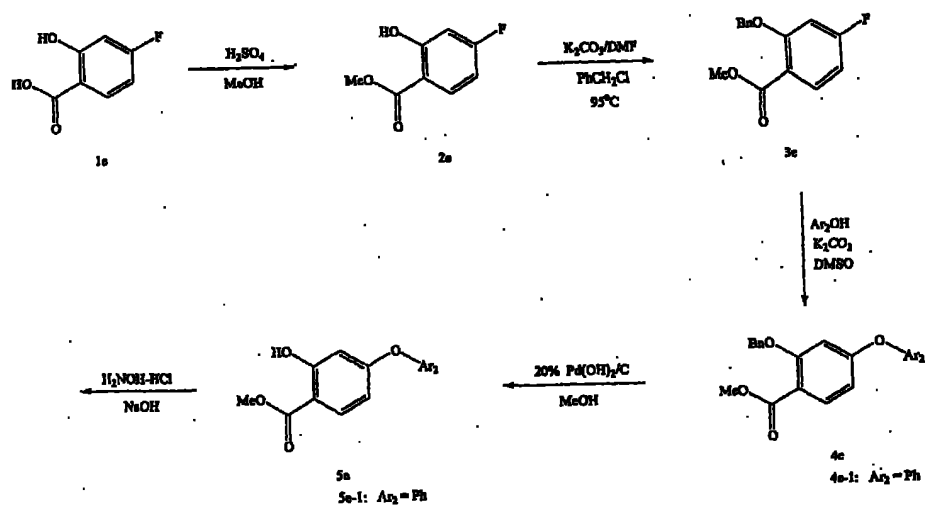
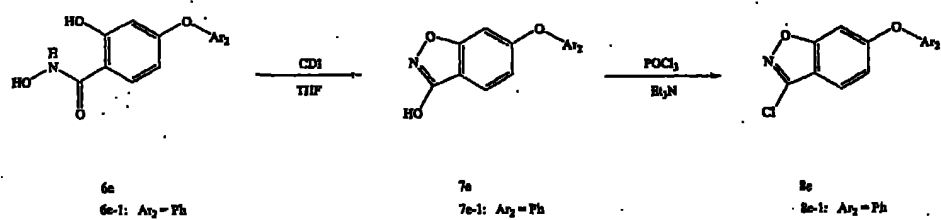


FIG. 24A

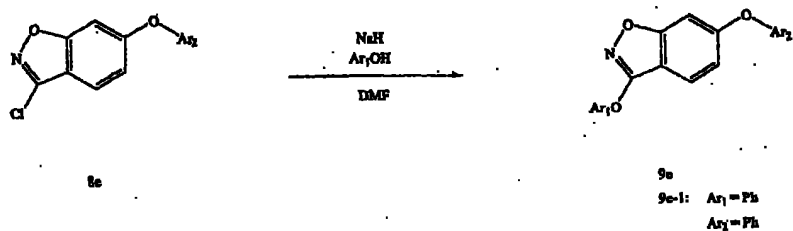


27/61

27

FIG. 24B

24

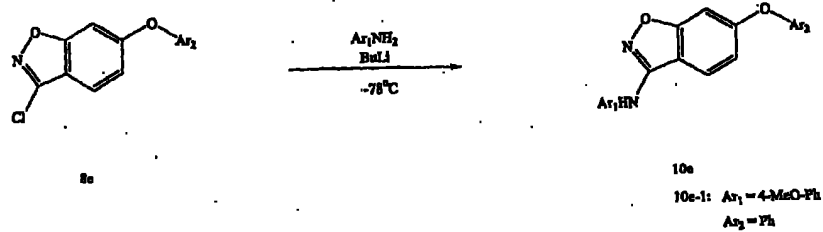


28/61

28

FIG. 25

29



29/61

29

FIG. 26

26

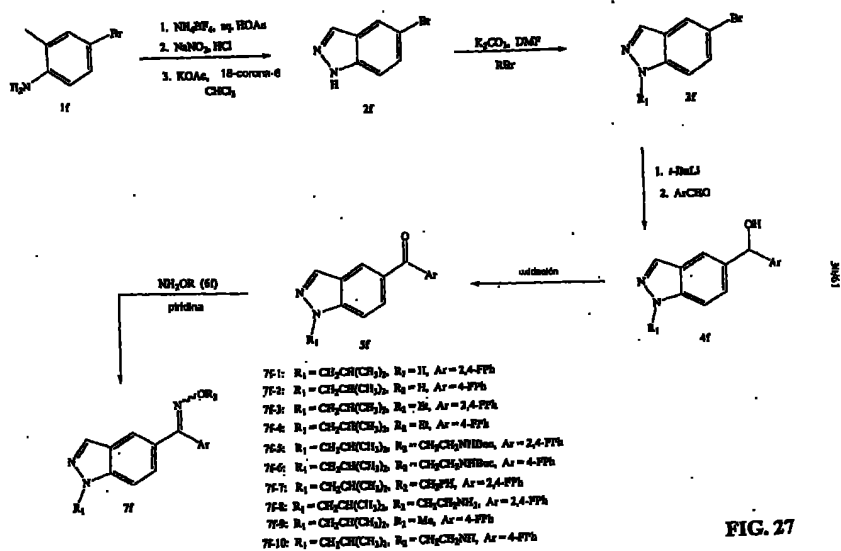


FIG. 27

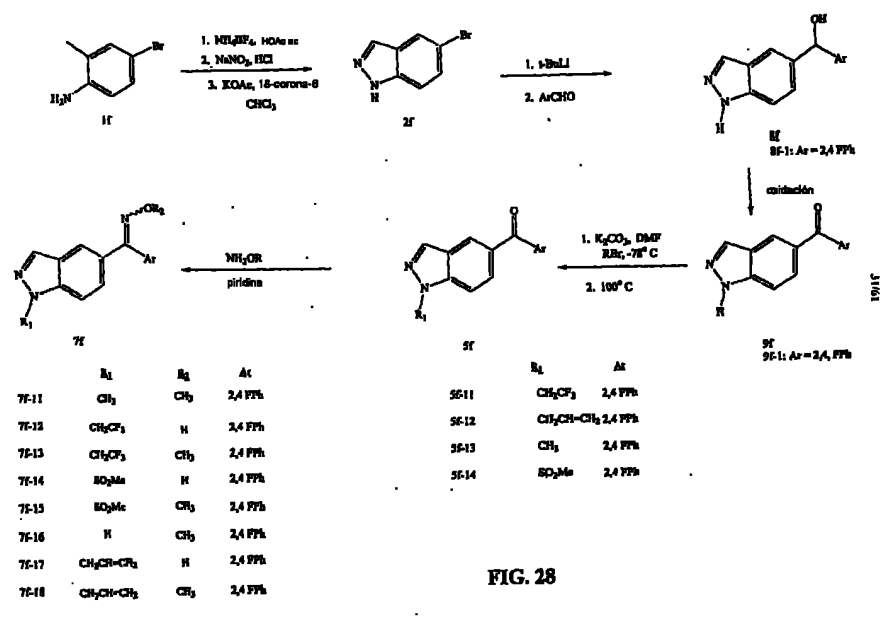


FIG. 28

88

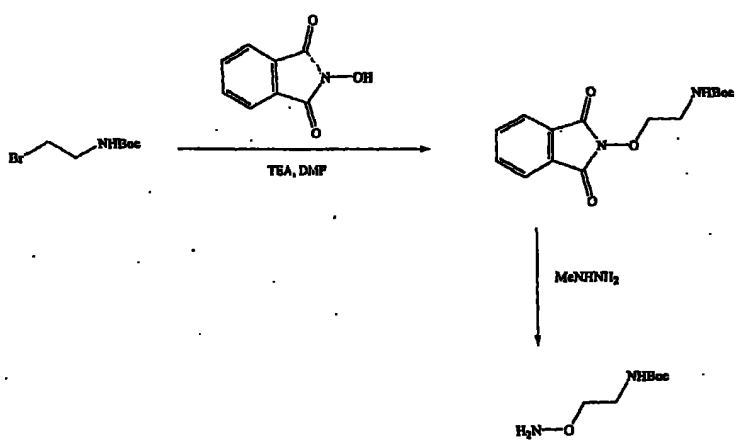


FIG. 29

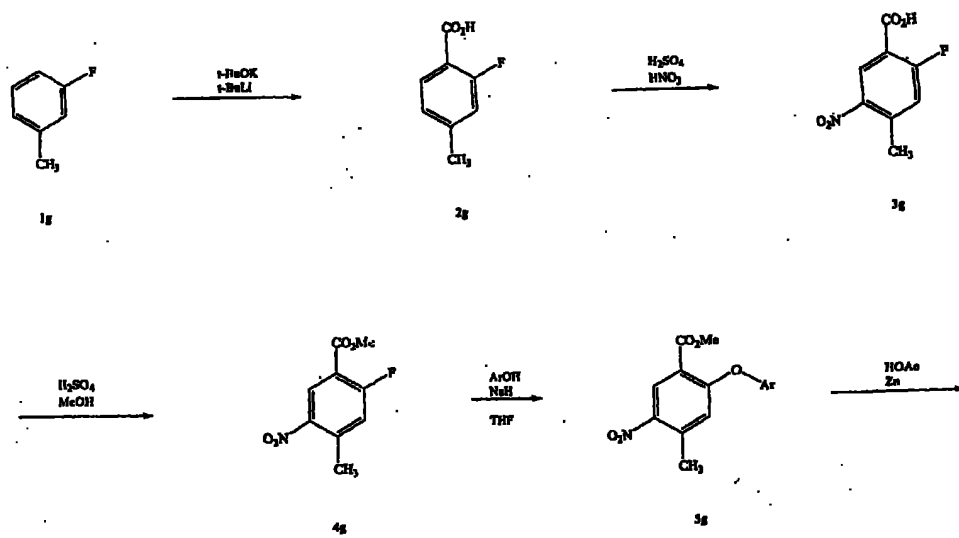


FIG. 30A

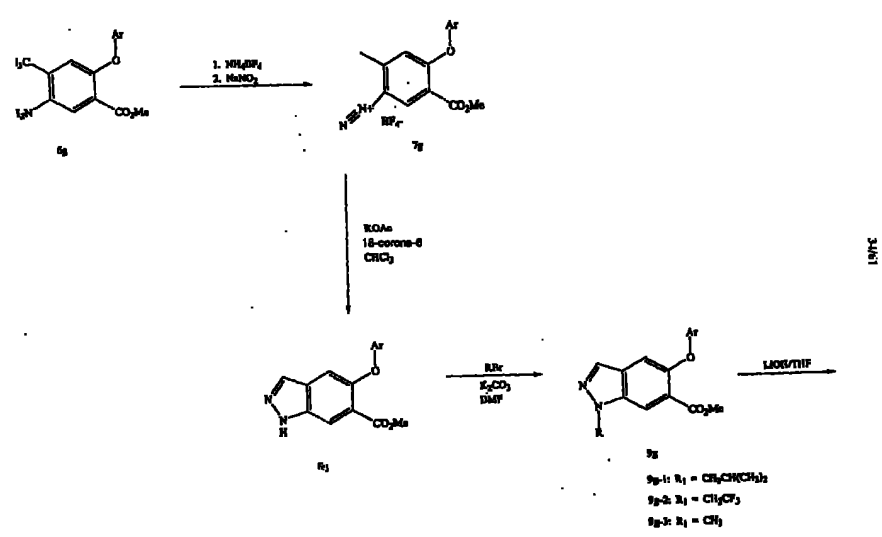


FIG. 30B

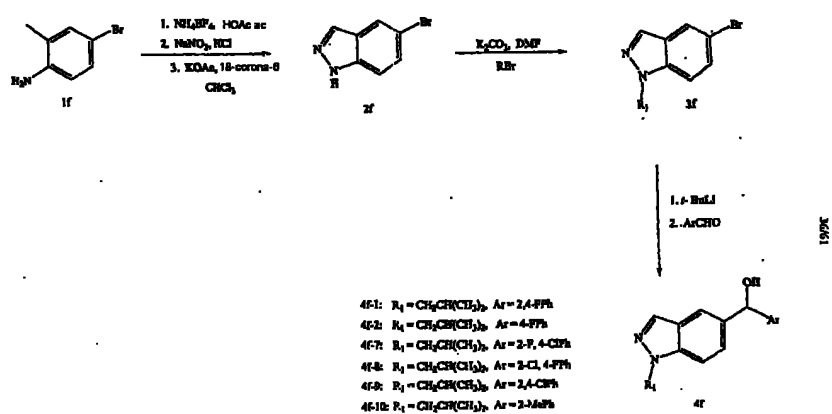


FIG. 31

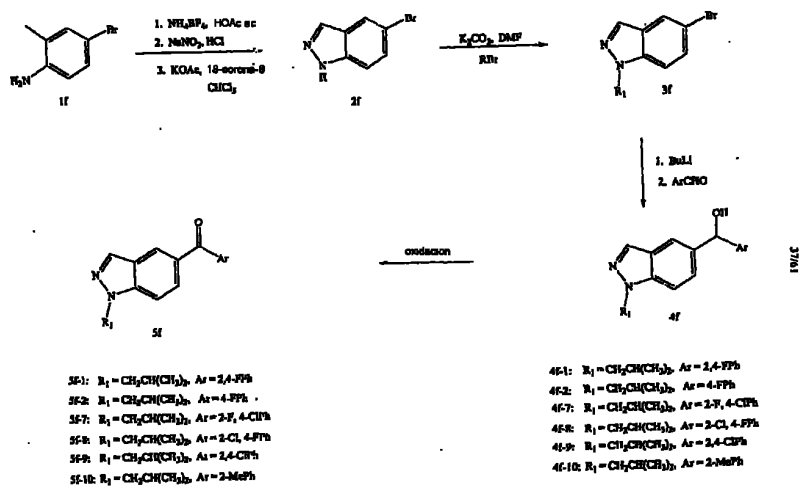


FIG. 32

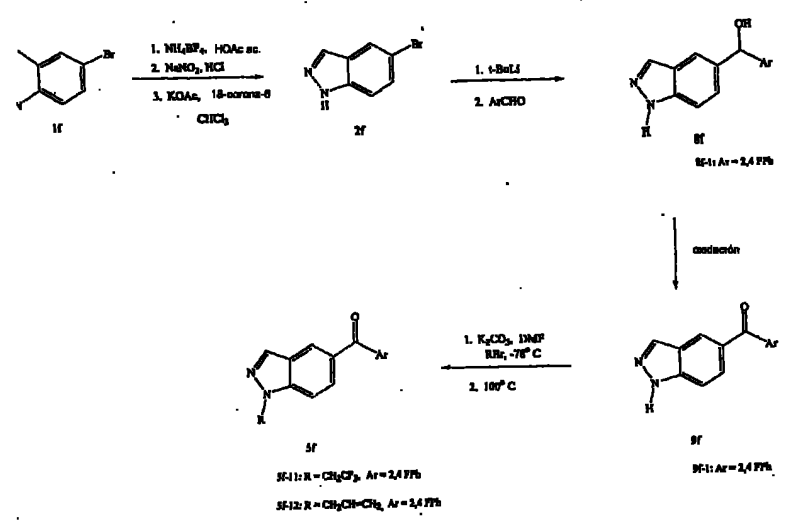


FIG. 33

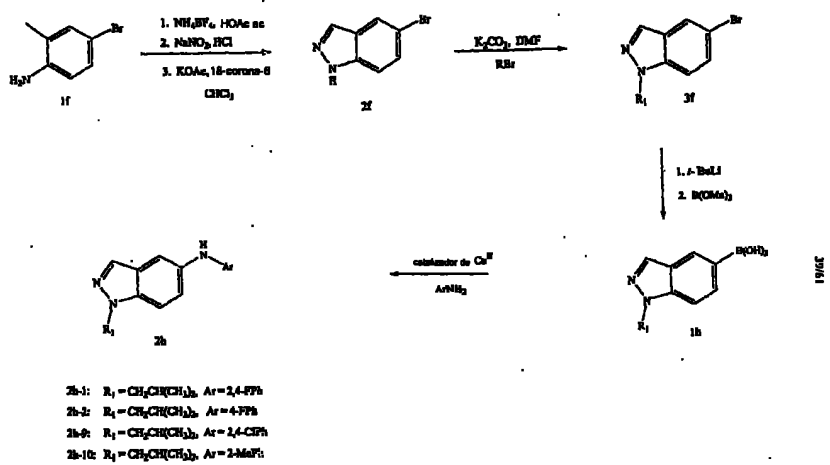


FIG. 34

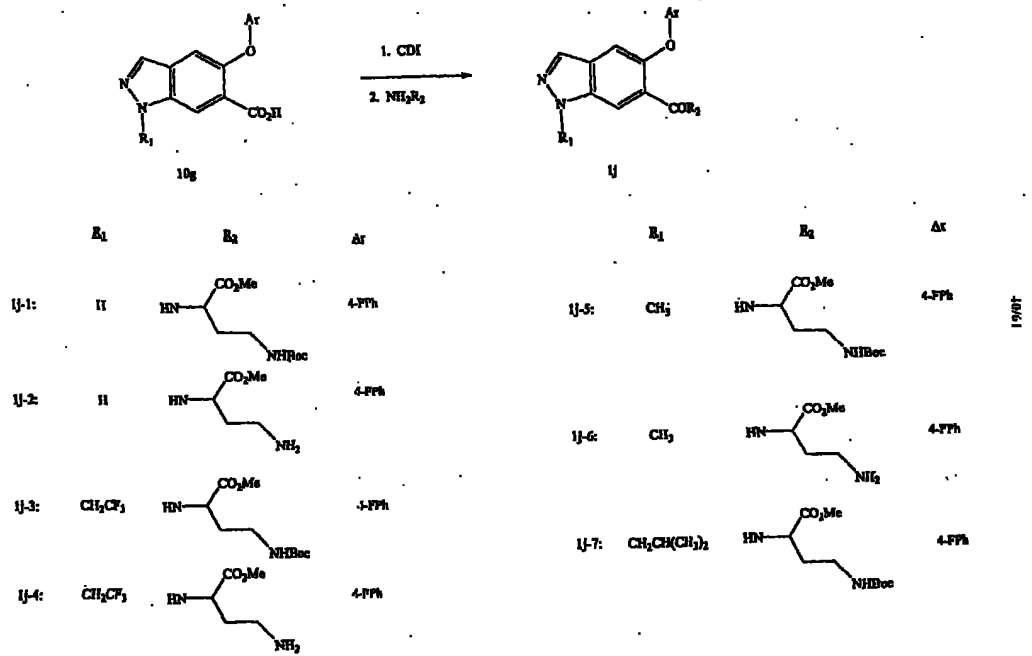
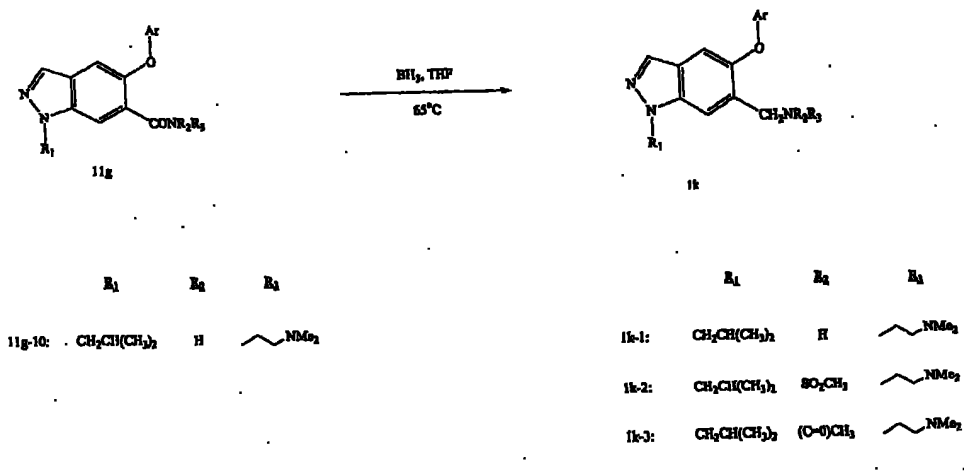


FIG. 35



19/11

2

FIG. 36

1362

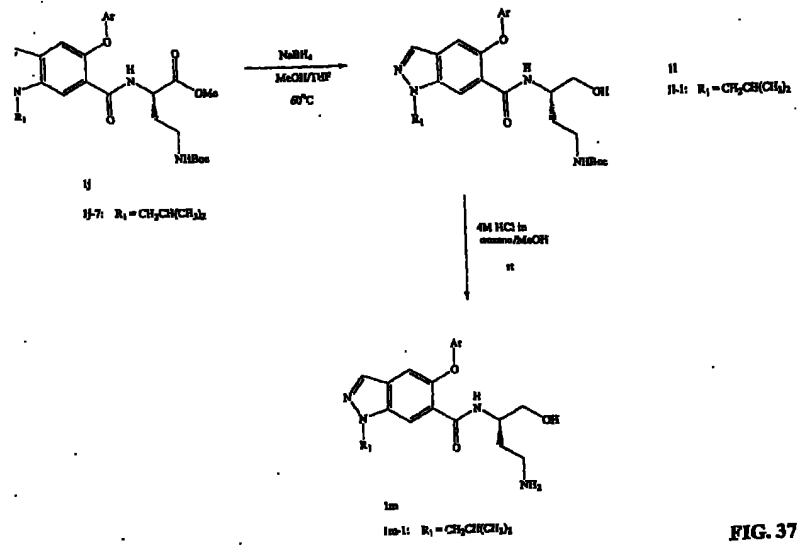


FIG. 37

69

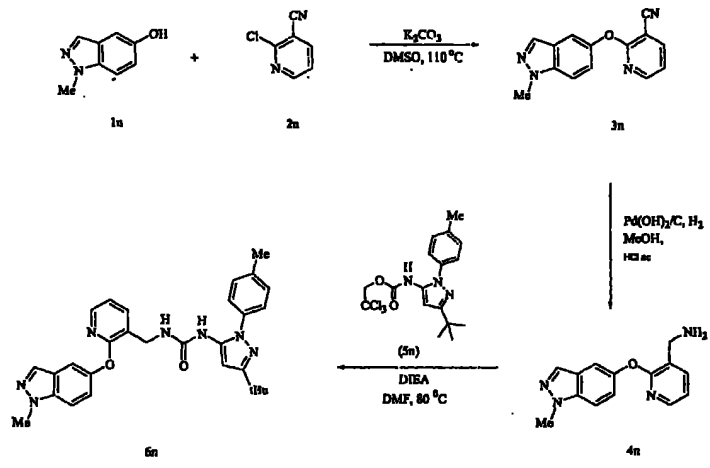


FIG. 38

44/61

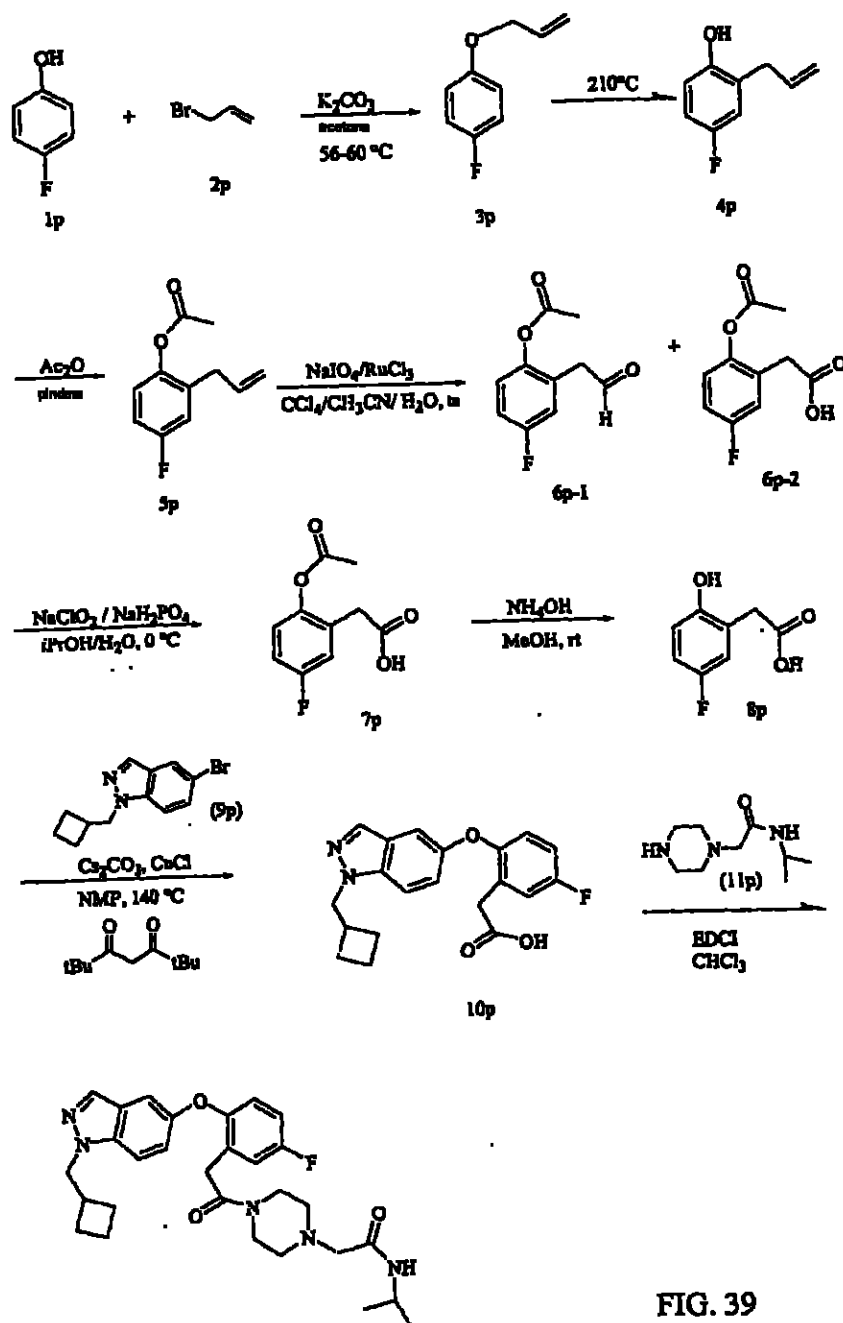
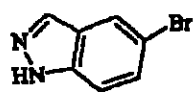
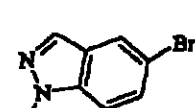
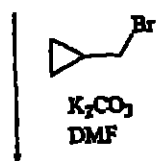


FIG. 39

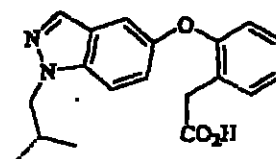
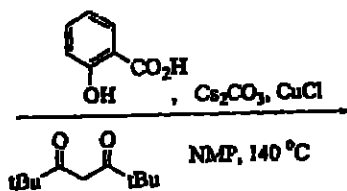
45/61



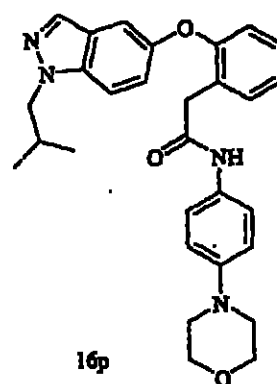
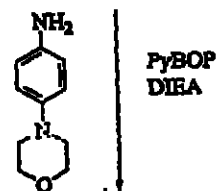
13p



14p



15p



16p

FIG. 40

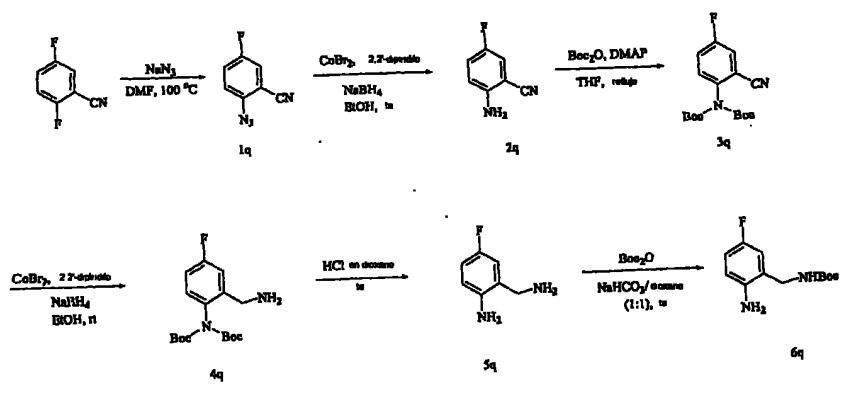


FIG. 41A

8

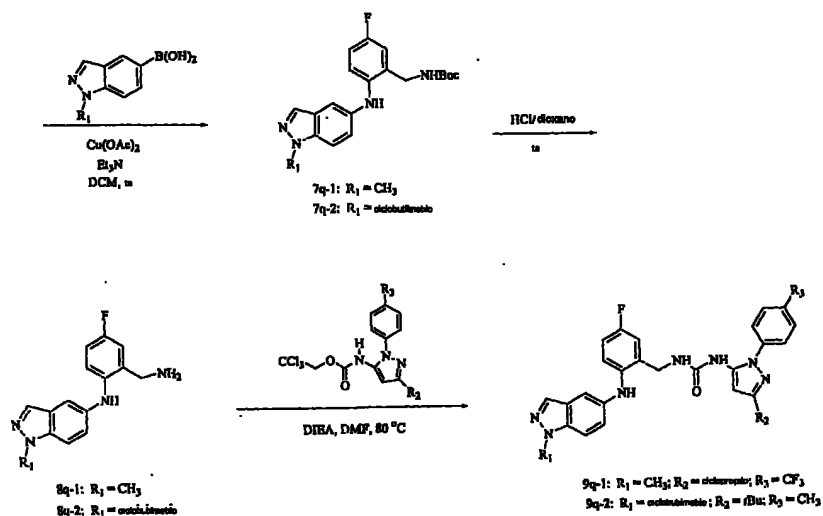
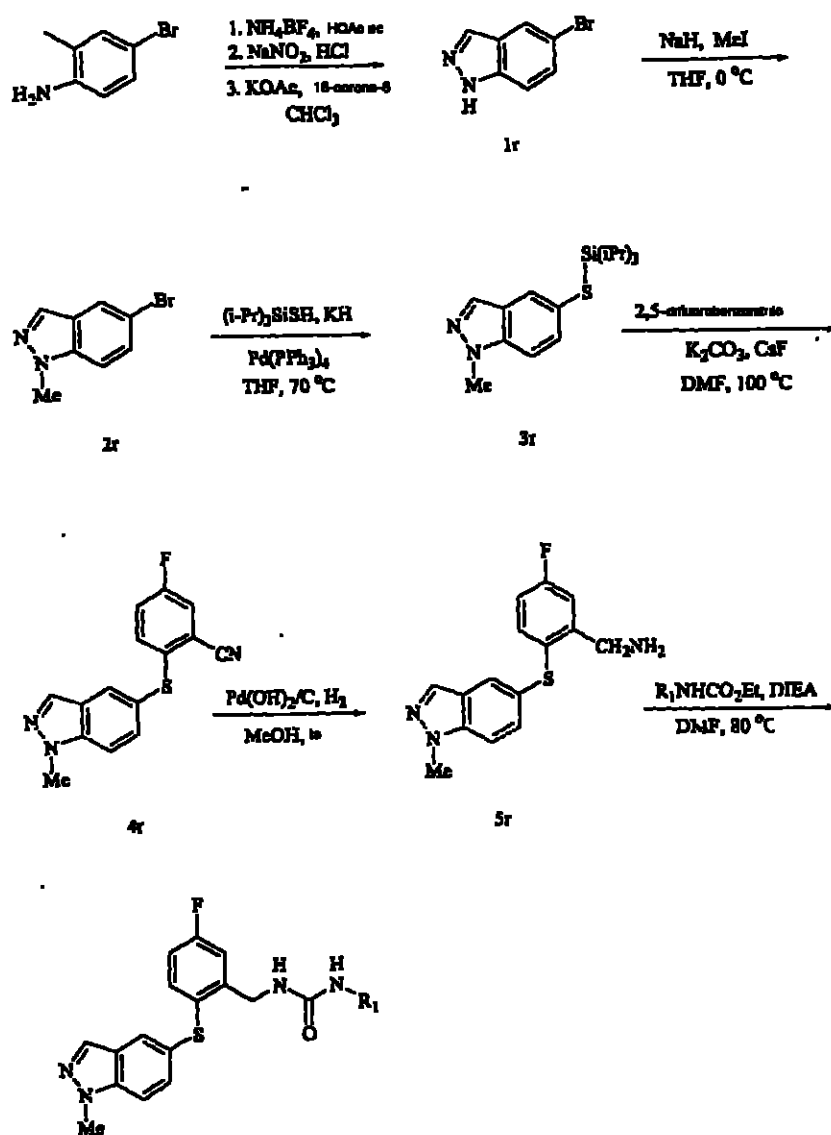


FIG. 41B

48/61



6r-1: R₁ = 5-isopropyl-2-(4'-chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-yl-4'-chlorophenyl-2H-pyrazol-3-yl

FIG. 42

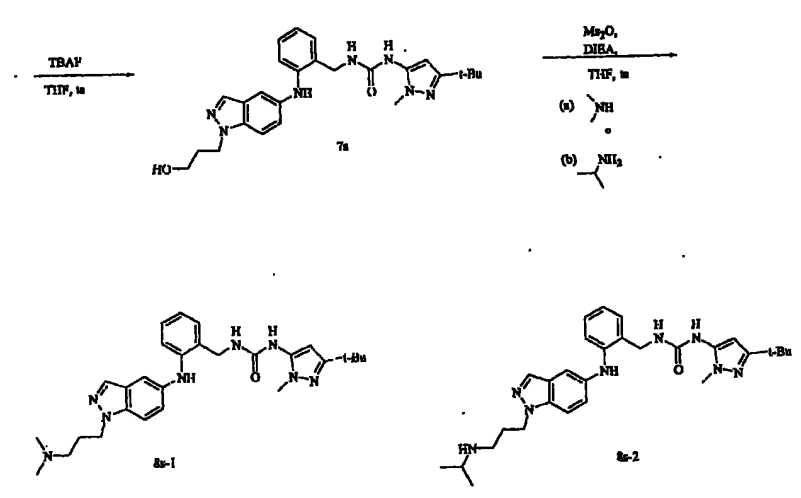


FIG. 43B

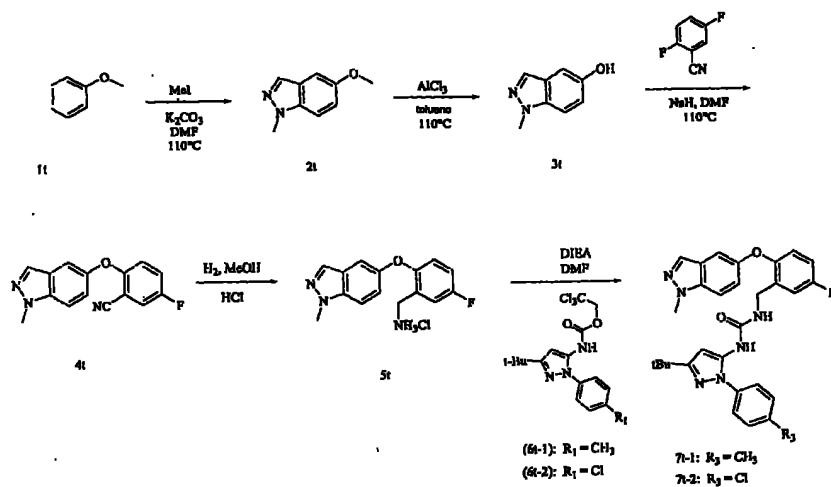


FIG. 44

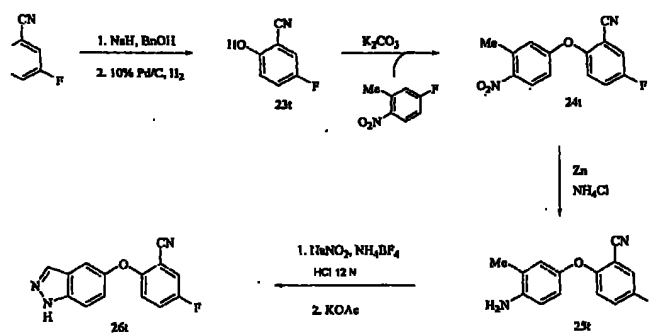


FIG. 45

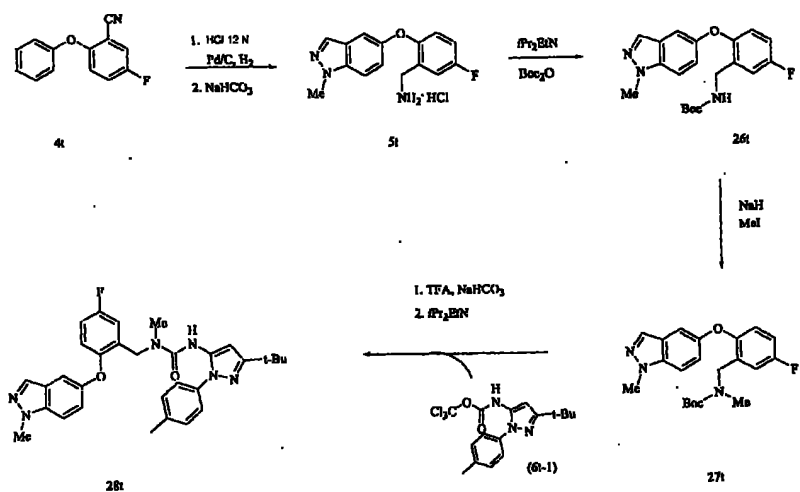


FIG. 46

5461

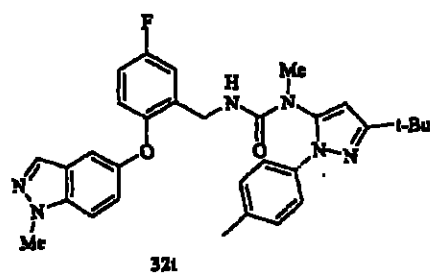
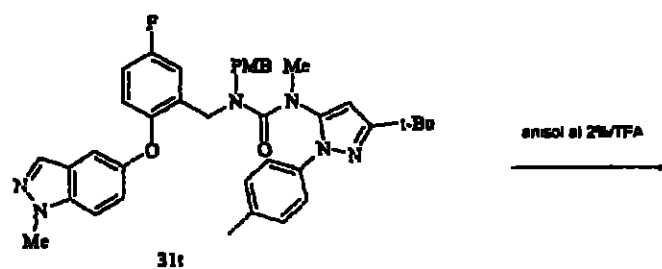
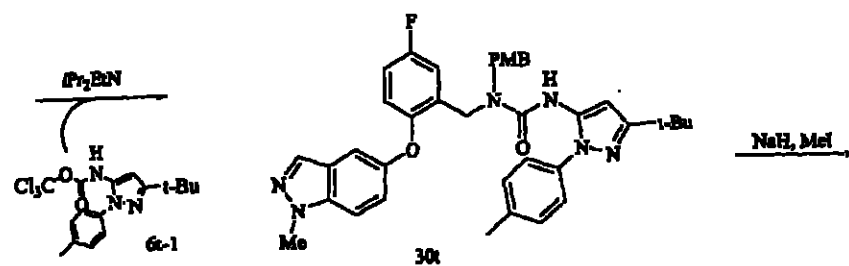
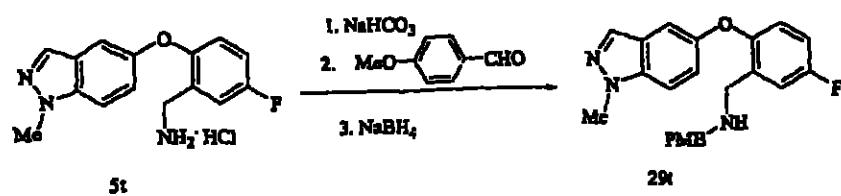
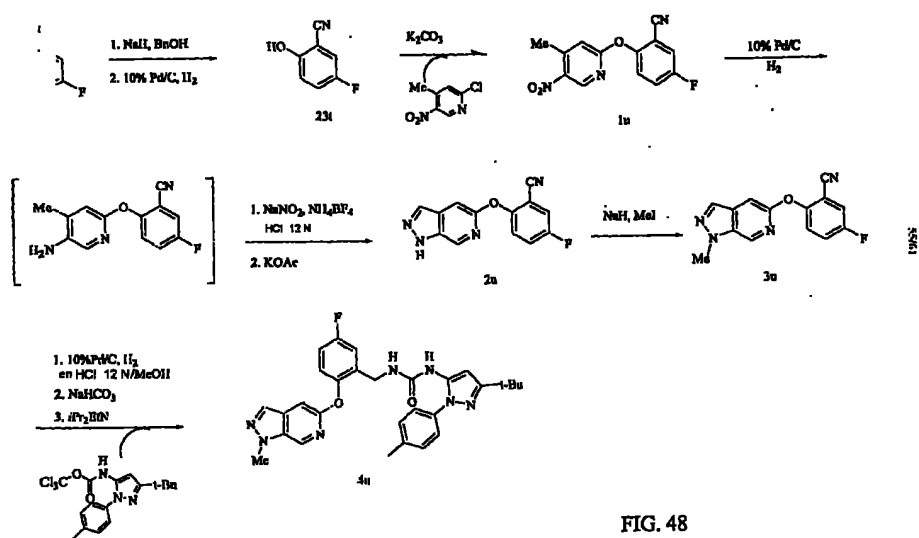
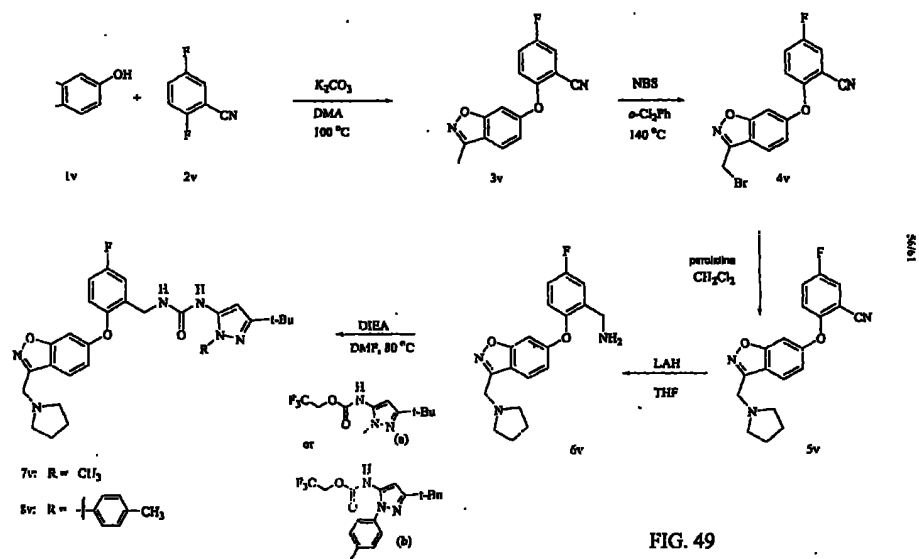
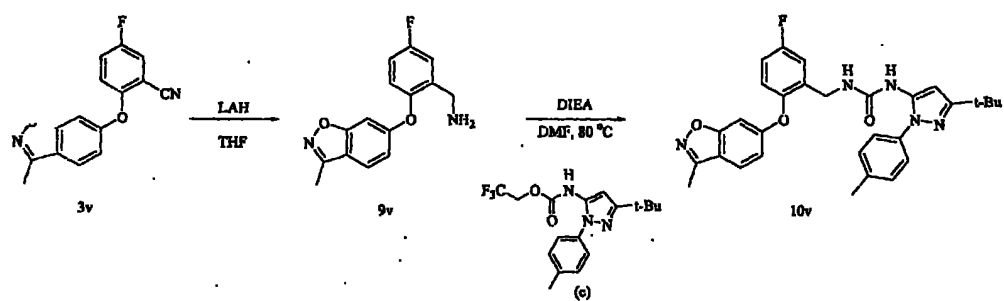


FIG. 47



知





5761

57

FIG. 50

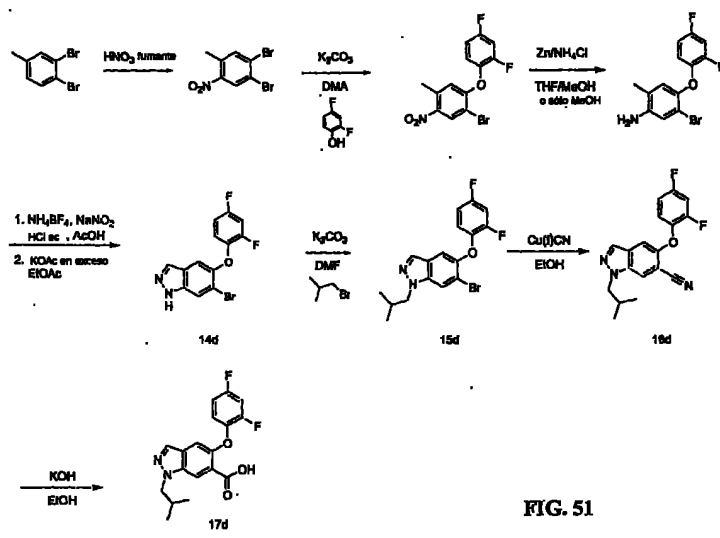


FIG. 51

85

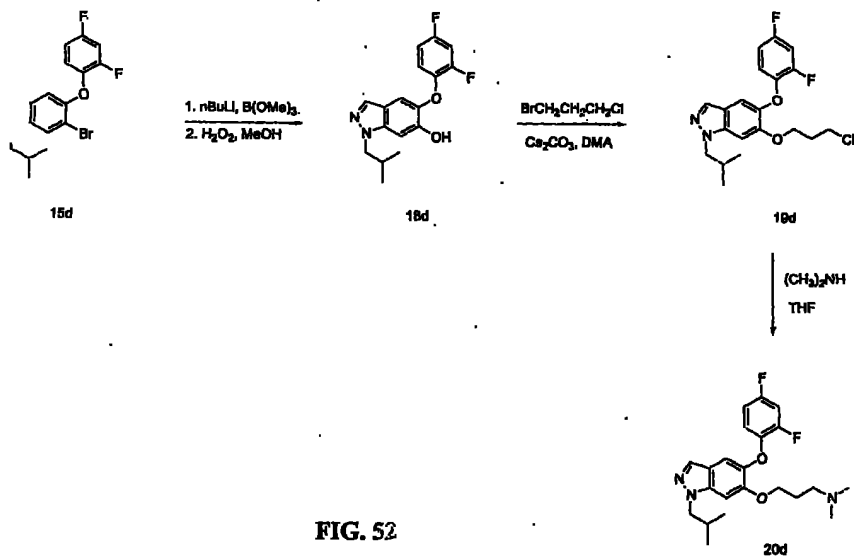
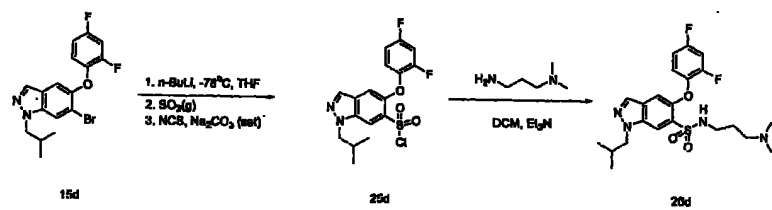


FIG. 52

59/61

59

46



1381

FIG. 53

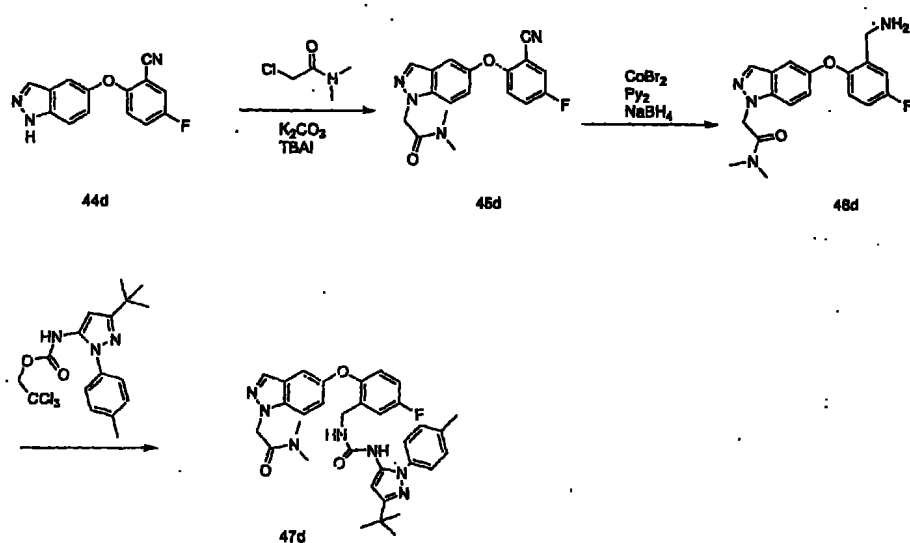


FIG. 54



AGENCIARIA
LEONARDO



ALEJANDRO M. TORACE
Matrícula 3837
ESCRIBANO PUBLICO

N 005944140

14424
col. 88

CECBA - LEY 4441 8088

LEGALIZACION

060228079721



20/02/2006 11:57:15

FOLIO 359.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO CIENTO CUARENTA Y UNO.- En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a veintisiete de febrero de dos mil seis, ante mi, Escribano Autorizante, **COMPARECE** el Doctor Daniel GOYTIA, argentino, mayor de edad, casado, L.E. número 4.526.965, domiciliado en Avenida Leandro N. Alem 449, 3° piso, de esta Ciudad.- El compareciente es persona hábil y de mi conocimiento, doy fe, así como que **DICE**: I.- Que por escritura de fecha 24 de febrero de 2006, pasada al folio 338 del Protocolo de este mismo Registro, se protocolizaron tres Poderes con Cesión de igual tenor e idéntico contenido otorgados por: **MUNSON, Mark**, con domicilio en 513 W. Cactus Court, Louisville, Colorado 80027, USA - **MARESKA, David A.**, con domicilio en 1000 Chestnut Drive, Longmont, Colorado 80503, USA - **KIM, Youngbo**, con domicilio en 5-1-3 Satsukigaoka, Ikeda, Osaka, Japan 563-0029 - **GRONEBERG, Robert**, con domicilio en 958 Yellow Pine Avenue, Boulder, Colorado 80304, USA - **RIZZI, James**, con domicilio en 7180 Longview Drive, Longmont, Colorado 80503, USA - **RODRIGUEZ, Martha**, con domicilio en 3549 Larkspur Drive, Longmont, Colorado 80503, USA - **KIM, Ganghyeok**, con domicilio en 2217 Hokyoke Drive, Superior, Colorado 80027, USA - **VIGERS, Guy**, con domicilio en 510 Maxwell Avenue, Boulder, Colorado 80304, USA - **RAO, Chang**, con domicilio en 15 Kings Way, #33, Waltham, MA 02451 - **BALACHARI, Devan**, con domicilio en 730 Arrowwood, Street, Longmont, Colorado 80503, USA - **HARVEY, Darren**, con domicilio en 3250 West Fairview Place, Denver, Colorado 80211, USA y **ARRAY BIOPHARMA, INC.**, con domicilio en 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, USA, a su favor.- II.- Que viene por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reservándose para si las facultades, a favor de **"CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS"** y/o Carlos Orlando Maya Rodriguez y/o Gustavo Calderon Ro-



N 005944140

sero y/o Carmen Graciela Florez y/o Clara Cortés Charry y/o Mayerling Rocío
Castelblanco S., con domicilio en Carrera 13A N° 28-38, Buffette 245, Manzana
02, Parque Central Bavaria, Bogotá, COLOMBIA, para actuar en dicho país con las
siguientes facultades: "...con poder especial suficiente para solicitar y obtener de
las autoridades nacionales **"INHIBIDORES DE P38 Y SUS MÉTODOS DE USO"**,
que se basa en: Datos de Prioridad; País; No. de Prioridad; Fecha de Presentación
1- Estados Unidos de Norteamérica; Solicitud Internacional No:
PCT/US2004/005693; 25 de febrero de 2004.- 1- Estados Unidos de Norteamérica;
10/378.164; 03 de marzo de 2003.- 2- Estados Unidos de Norteamérica;
10/688.849; 15 de octubre de 2003.- La CESION de dicha invención tiene validez a
partir de la primera 1) fecha de otorgamiento indicada más arriba o 2) la fecha de
presentación de dicha solicitud, cuyo título deberá extenderse a nombre de
ARRAY BIOPHARMA, INC., con domicilio en 3200 Walnut Street, Boulder, Colo-
rado 80301, USA, a quién ha cedido todos sus derechos a la invención arriba
citada en cuanto se refiere a los países arriba citados sin restricción de ninguna
clase, mediante el pago de un dólar que declara haber recibido. El cesionario firma
también el presente en prueba de aceptación de la cesión y autoriza a los expresa-
dos apoderados para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al
objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular y firmar des-
cripciones, enmiendas y apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y efec-
tuar toda clase de pagos determinados por la ley y retirar los mismos si fuere nece-
sario; recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo; desistir
y percibir, llenar cualesquier otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que
creyeren conducentes al resguardo de los intereses del demandante, el que ratifica
y confirma por el presente todo cuanto hicieron legalmente dichos apoderados en

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50



90
1334
N 005949521

1 virtud del presente poder, con plena facultad de sustitución y revocación...".- LO
2 TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato
3 relacionado.- LEIDA y ratificada, así lo expresó, otorgó, aceptó y firmó, por ante mi,
4 doy fe.- "SIGUE UNA FIRMA".- Esta mi sello.- Ante mi: ALEJANDRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mi, al folio 359 del Pro-
5 tocolo del Registro 1331, a mi cargo. PARA LOS APODERADOS expido esta PRI-
6 MERA COPIA en DOS FOJAS de Actuación Notarial números N 005944140 y N
7 005949521 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe.-
8

9
10
11
12

13 ALEJANDRO M. LIPORACE
14 Matricula 3837
15 ESCRIBANO PUBLICO
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25



N 005949521

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

COL
ESCI
de la
BUEN



L 006905855



EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **ALEJANDRO MARIA LIPORACE-**

obstantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **060228079721/B**

La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, **Martes 28 de Febrero de 2008.-**



[Handwritten signature]
ESC. JOSE GUGLIETTI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS _____ ARGENTINA _____

El presente documento público

2. Ha sido firmado por Jose Guadalupe

3. Quien actúa en calidad de Consejero

4. Lleva el sello/timbre de Colación de

Escuderos de AP FED

5. En _____ BUENOS AIRES _____ 6 El día 28 FEB 2006

7. Por _____ UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES _____

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO

INTERNACIONAL Y CULTO _____

8. Número: 32483

Nombre: Roberto



Dn. ROBERTO DANIEL PEREZ
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores
Consejo Internacional y Culto

LA PRESENTE LEGALIZACIÓN TIENE
COMO ÚNICO EFECTO AUTENTICAR,
LA FIRMA Y EL CARÁCTER DEL DOCUMENTO,
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO.