Q.F

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE Nº. 05-128643

54. TÍTULO "NOVEDOSO COMPUESTO DE IMIDAZOPIRIDINA CON EFECTO TERAPEUTICO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/04 ; A61K 31/437

71. SOLICITANTE F. ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 21 DIC 2005

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05128643 00000000 Folios: 68
Fecha (AMD): 2005-12-21 17:09:48
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

26-01-06

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **ASTRAZENECA AB** Dirección: SE-15185 Sodertalje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Sodertalje, Suecia. Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ **INVENTOR(ES) (72)**	Nombre: Nordberg Peter. Dirección: Astrazeneca R & D Mölndal, SE-431 83 Mölndal, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Suecia	

⑤ PCT (86)

1310 ver folio 63

Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/001013 Fecha: 23/06/04

Publicación Internacional No. WO 2004/113339 A1 Fecha: 29/12/04

⑥ Título (54) **"NOVEDOSO COMPUESTO DE IMIDAZOPIRIDINA II CON EFECTO TERAPÉUTICO"**

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 471/04

⑧ **Prioridad**	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	SE	26/06/03	0301904-9

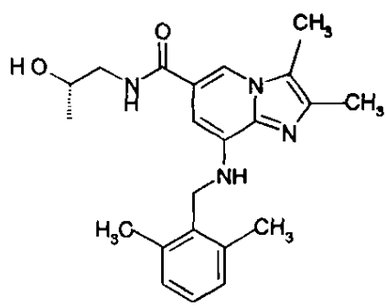
⑨ Comprobante de Pago No. 05 – 96.174 **Fecha:** 19/12/05

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] 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.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción Capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:

(I)



(12)

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05128643 00000000
Fecha (AMD): 2005-12-21 17:09:48
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NAC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2650 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 96,174
FECHA : DICIEMBRE 19 DE 2005

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47045863	19/12/2005	8,351,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-**397** de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra

DOMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 DIC 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

4

5

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 **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el 2 de agosto del 2004

7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8. No. **G479981**

9. Timbre/Sello 10. Firma

Aparece el Sello de la Oficina

de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

E.M. Fitzgerald

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, MAGISTRADO DE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 DIC 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

5

02 DIC 2005

PABLO MENDEZ
NOTARIO

6

Los abajo firmados, **AstraZeneca AB**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, **AstraZeneca AB**, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do to our benefit.

COTEJADO CON EL ORIGINAL QUE HA TENIDO A LA VISTA
02 DIC 2005

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

4676

6

7

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció Simon Richard Reeves, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es firmante autorizado de, **AstraZeneca AB,** la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suecia, domiciliada en la ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Suecia, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Stockholm, con fecha Oct. 31/1913 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004, personally came Simon Richard Reeves to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the a duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB,** the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of Sweden, domiciled at Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Sweden legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at STOCKHOLM under date of 31 October 1913 and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. [illegible]
Notary Public
Wilmslow
Cheshire
England

NOTARIO SESENTA Y UNO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 DIC 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO

7

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par **John Haig Ekserdjian**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp / timbre:

10. Signature **E. M. Fitzgerald**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

COMO NOTARIO VEINTE (20) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 DIC 2005

PABLO MENDEZ [illegible]AJAS
NOTARIO (E)

Extracto publicación folio 9

8

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	05128643	No de Folio
		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones: Un sobre que contiene Arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/001013

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 7
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver siguiente hoja

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

Folios 10 y 11 tarjetas

12

La reivindicación 7 se refiere a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o por medio de una terapia/método de diagnóstico practicado sobre el cuerpo humano o animal/Regla 39.1 (iv). No obstante, se ha ejecutado una búsqueda para esta reivindicación. La búsqueda se ha basado sobre los efectos alegados del compuesto/composición.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/001013

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC7: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 1/04

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7: C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

Dato CHEM ABS, Dato WPI, EPO-Interno

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 9955705 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 4 de Noviembre de 1999 (1999.11.04) -- ----------	1-8

☐ en el recuadro c se enumeran más documentos

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
19 de Octubre de 2004	26-10-2004
Nombre y dirección del correo de ISA Oficina de Patentes Sueca Box 5055, S-102 42 Stockholm Fax No. +46 8 666 02 86	Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/Eö Teléfono No. +46 8 728 25 00

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/001013

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9955705 A1	04/11/1999	AT 230985 T	15/02/2003
		AU 727349 B	14/12/2000
		AU 769108 B	15/01/2004
		AU 769190 B	22/01/2004
		AU 4300699 A	16/11/1999
		AU 4300799 A	16/11/1999
		AU 9098998 A	22/03/1999
		BR 9909995 A	26/12/2000
		BR 9909996 A	26/12/2000
		CA 2299366 A	11/03/1999
		CA 2329921 A	04/11/1999
		CA 2329922 A	04/11/1999
		CN 1306533 T	01/08/2001
		CN 1307577 T	08/08/2001
		CZ 292567 B	15/10/2003
		CZ 20003982 A	14/02/2001
		DE 69810784 D,T	13/11/2003
		DK 1011653 T	26/05/2003
		EE 200000626 A	15/04/2002
		EE 200000664 A	15/04/2002
		EP 1011653 A,B	28/06/2000
		SE 1011653 T3	
		EP 1073656 A	07/02/2001
		EP 1073657 A	07/02/2001
		HU 0102313 A	28/12/2001
		HU 0102425 A	28/11/2001
		ID 26819 A	00/00/0000
		ID 27530 A	00/00/0000
		IL 139200 D	00/00/0000
		IL 139297 D	00/00/0000
		JP 2001514215 T	11/09/2001
		JP 2002513024 T	08/05/2002
		JP 2002513025 T	08/05/2002
		NO 20001087 A	02/03/2000
		NO 20005450 A	22/12/2000
		NO 20005451 A	27/12/2000
		NZ 507638 A	31/10/2003
		NZ 507639 A	30/01/2004
		PL 338982 A	04/12/2000
		PL 343797 A	10/09/2001
		PL 343801 A	10/09/2001
		SE 9801526 D	00/00/0000
		SK 14912000 A	11/06/2001
		SK 14922000 A	11/06/2001
		TR 200003149 T	00/00/0000
		TR 200003176 T	00/00/0000
		TR 200102612 T	00/00/0000
		TR 200102728 T	00/00/0000
		TW 490466 B	00/00/0000
		US 6245818 B	12/06/2001
		US 6313136 B	06/11/2001
		US 6313137 B	06/11/2001
		WO 9955706 A	04/11/1999
		ZA 200005796 A	18/01/2002
		ZA 200005797 A	18/01/2002

15

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/001013

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see next sheet

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/001013

Claim 7 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/001013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 1/04
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)

IPC7: C07D

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

CHEM. ABS DATA, WPI DATA, EPO-INTERNAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9955705 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 4 November 1999 (04.11.1999)	1-8

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 October 2004	26-10-2004
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Solveig Gustavsson/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/001013

WO	9955705	A1	04/11/1999	AT	230985	T	15/02/2003
				AU	727349	B	14/12/2000
				AU	769108	B	15/01/2004
				AU	769190	B	22/01/2004
				AU	4300699	A	16/11/1999
				AU	4300799	A	16/11/1999
				AU	9098998	A	22/03/1999
				BR	9909995	A	26/12/2000
				BR	9909996	A	26/12/2000
				CA	2299366	A	11/03/1999
				CA	2329921	A	04/11/1999
				CA	2329922	A	04/11/1999
				CN	1306533	T	01/08/2001
				CN	1307577	T	08/08/2001
				CZ	292567	B	15/10/2003
				CZ	20003982	A	14/02/2001
				DE	69810784	D,T	13/11/2003
				DK	1011653	T	26/05/2003
				EE	200000626	A	15/04/2002
				EE	200000664	A	15/04/2002
				EP	1011653	A,B	28/06/2000
				SE	1011653	T3	
				EP	1073656	A	07/02/2001
				EP	1073657	A	07/02/2001
				HU	0102313	A	28/12/2001
				HU	0102425	A	28/11/2001
				ID	26819	A	00/00/0000
				ID	27530	A	00/00/0000
				IL	139200	D	00/00/0000
				IL	139297	D	00/00/0000
				JP	2001514215	T	11/09/2001
				JP	2002513024	T	08/05/2002
				JP	2002513025	T	08/05/2002
				NO	20001087	A	02/03/2000
				NO	20005450	A	22/12/2000
				NO	20005451	A	27/12/2000
				NZ	507638	A	31/10/2003
				NZ	507639	A	30/01/2004
				PL	338982	A	04/12/2000
				PL	343797	A	10/09/2001
				PL	343801	A	10/09/2001
				SE	9801526	D	00/00/0000
				SK	14912000	A	11/06/2001
				SK	14922000	A	11/06/2001
				TR	200003149	T	00/00/0000
				TR	200003176	T	00/00/0000
				TR	200102612	T	00/00/0000
				TR	200102728	T	00/00/0000
				TW	490466	B	00/00/0000
				US	6245818	B	12/06/2001
				US	6313136	B	06/11/2001
				US	6313137	B	06/11/2001
				WO	9955706	A	04/11/1999
				ZA	200005796	A	18/01/2002
				ZA	200005797	A	18/01/2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
29 de Diciembre de 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/113339 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 1/04

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2004/001310

(22) Fecha de Registro Internacional: 23 de Junio de 2004 (23.06.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0301904-9 26 de Junio de 2003 (26.06.2003) SE

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertalje (SE).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): NORDBERG, Peter [SE/SE]; Astrazeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agente: **ASTRAZENECA AB**; Global Intellectual S-151 85 Södertalje (SE).

(81) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible*):: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

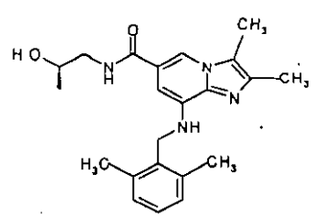
Declaraciónes bajo la Regla 4.17:

__ relativa al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4 17(ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,TR) patente OAPI BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
__ *con reporte de búsqueda internacional*
__ *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guias sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) TÍTULO: "NOVEDOSO COMPUESTO DE IMIDAZOPIRIDINA II CON EFECTO TERAPÉUTICO"



(I)

(57) **Resumen:** La presente invención se refiere a derivados de imidazo piridina de la Fórmula I que inhiben la secreción de ácido gástrico estimulada exógenamente o endógenamente y que por lo tanto pueden ser utilizados en la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico o enfermedades gastrointestinales inflamatorias.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
29 December 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/113339 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 1/04

(21) International Application Number: PCT/SE2004/001013

(22) International Filing Date: 23 June 2004 (23.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0301904-9 26 June 2003 (26.06.2003) SE

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (*for US only*): NORDBERG, Peter [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

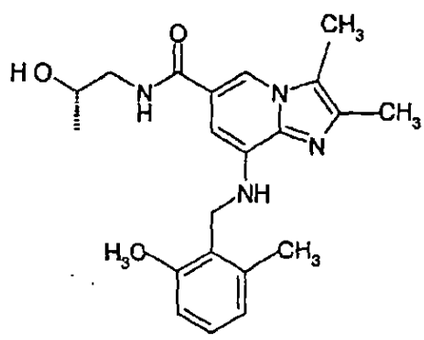
(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, 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*

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL IMIDAZOPYRIDINE COMPOUND II WITH THERAPEUTIC EFFECT



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to imidazo pyridine derivatives of the Formula I which inhibit exogenously or endogenously stimulated gastric acid secretion and thus can be used in the prevention and treatment of gastric acid related diseases or gastrointestinal inflammatory diseases.

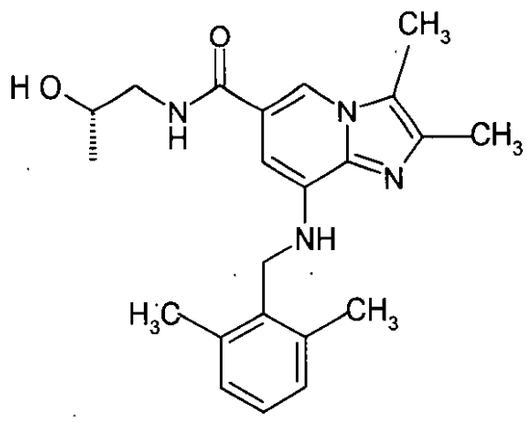
WO 2004/113339 A1

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.

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



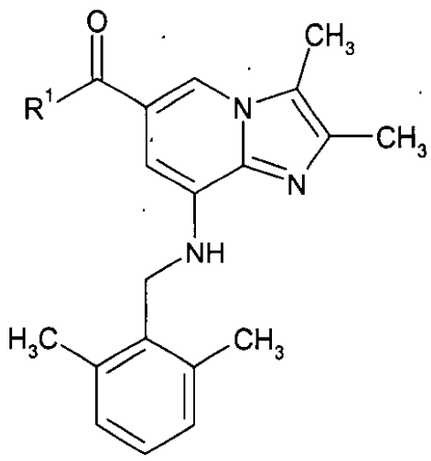
I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 siendo la sal de mesilato de 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida.

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende las etapas de

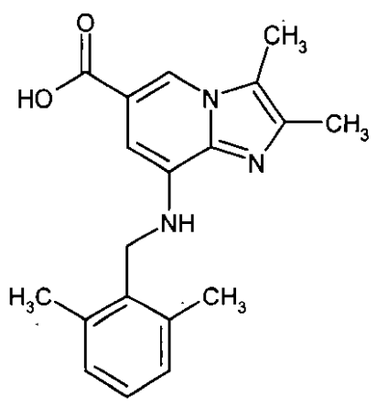
a) tratar un compuesto de la Fórmula II



II

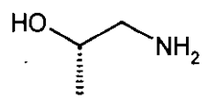
en donde R^1 representa un grupo alcoxi-C_1-C_6 o $-NH_2$,

en la presencia de un ácido acuoso o una base acuosa, bajo condiciones estándar hasta un compuesto de la Fórmula III



III

b) reaccionar el compuesto de la Fórmula III con un compuesto de la Fórmula IV



IV

en la presencia de un reactivo de acoplamiento en un solvente inerte bajo condiciones estándar para proporcionar un compuesto de la Fórmula I.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para uso en terapia.

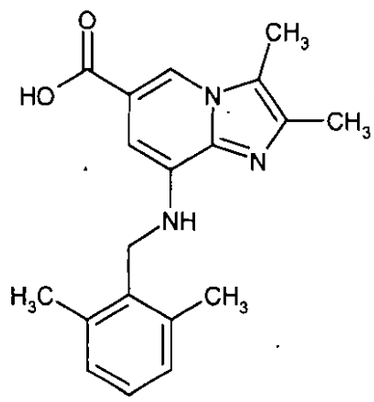
5. Una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 como ingrediente activo en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

6. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento e inhibición de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, enfermedades gastrointestinales inflamatorias, GERD sintomático, esofagitis erosiva, enfermedad de úlcera péptica, acidez, regurgitación, enfermedades de reflujo ácido o nausea.

7. Un método de tratamiento y/o inhibición de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, enfermedades gastrointestinales inflamatorias, acidez, GERD sintomático, esofagitis erosiva, enfermedad de úlcera péptica, regurgitación, enfermedades de reflujo ácido o nausea en un mamífero humano o no humano

que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, a un mamífero humano o no humano en necesidad del mismo.

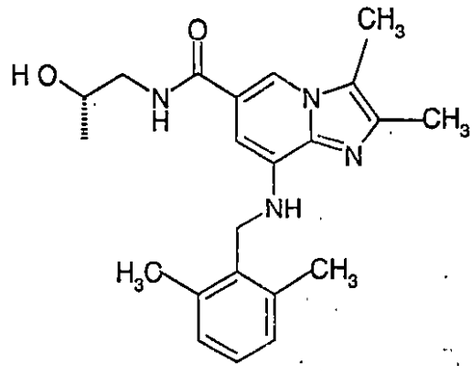
8. Un compuesto de la Fórmula III



III

CLAIMS

1. A compound of formula I



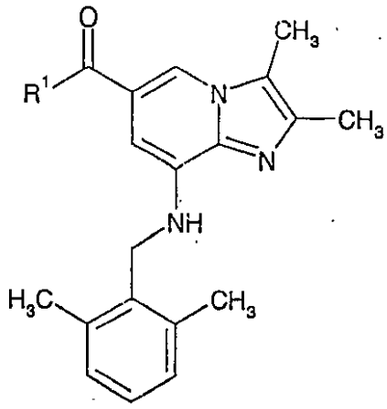
I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1 being 8-[(2,6-dimethylbenzyl)amino]-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate salt.

3. A process for the preparation of a compound according to claims 1 or 2, comprising the steps of

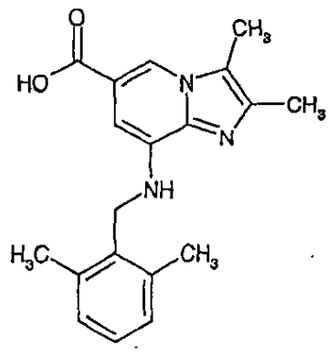
a) treating a compound of Formula II



II

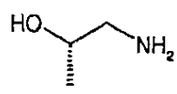
wherein R^1 represents a C_1-C_6-alkoxy group or $-NH_2$,

in the presence of an aqueous acid or base, under standard conditions to a compound of Formula III



III

b) reacting the compound of Formula III with a compound of Formula IV



IV

in the presence of a coupling reagent in an inert solvent under standard conditions to give a compound of Formula I.

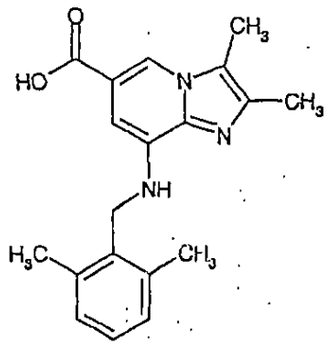
4. A compound according to claim 1 or 2 for use in therapy.

5. A pharmaceutical formulation containing a compound according to claim 1 or 2 as active ingredient in combination with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

6. Use of a compound according to claim 1 or 2 for the manufacture of a medicament for the treatment and inhibition of gastric acid related diseases, gastrointestinal inflammatory diseases, symptomatic GERD, erosive esophagitis, peptic ulcer disease, heartburn, regurgitation, acid reflux diseases or nausea.

7. A method of treatment and/or inhibiting gastric acid related diseases, gastrointestinal inflammatory diseases, heartburn, symptomatic GERD, erosive esophagitis, peptic ulcer disease, regurgitation, acid reflux diseases or nausea in human or non-human mammal which comprises administering an effective amount of a compound according to claim 1 or 2, to a human or non-human mammal in need thereof.

8. A compound of Formula III



III

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

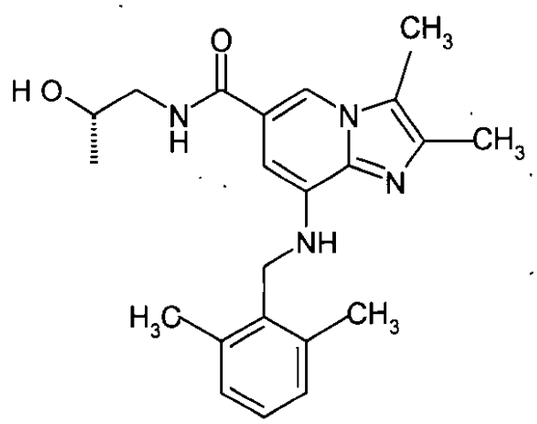
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

29

NOVEDOSO COMPUESTO DE IMIDAZOPIRIDINA II CON EFECTO TERAPÉUTICO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de imidazo piridina de la Fórmula I que inhiben la secreción de ácido gástrico estimulada exógenamente o endógenamente y que por lo tanto pueden ser utilizados en la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico o enfermedades gastrointestinales inflamatorias.



I

32

NOVEDOSO COMPUESTO DE IMIDAZOPIRIDINA II CON EFECTO TERAPÉUTICO

CAMPO TECNICO

La presente invención se refiere a un novedoso compuesto, y a las sales terapéuticamente aceptables del mismo, que inhiben la secreción de ácido gástrico estimulada exógenamente o endógenamente y que por lo tanto pueden ser utilizados en la prevención y tratamiento de enfermedades gastrointestinales inflamatorias. En aspectos adicionales, la invención se refiere al compuesto de la invención para uso en terapia; a los procesos para la preparación de tal nuevo compuesto; a las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la invención, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo; y al uso del compuesto de la invención en la fabricación de medicamentos para el uso médico anteriormente indicado.

ANTECEDENTES DEL ESTADO DE LA TECNICA

Las imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas, útiles en el tratamiento de enfermedades de úlcera péptica, son conocidas en el estado de la técnica, por ejemplo, a partir de EP-B-0033094 y US 4,450,164 (Schering Corporation); a partir de EP-B-0204285 y US 4,725,601 (Fujisawa Farmacéuticas Co.); a partir de WO99/55706 y WO99/55705 (AstraZeneca); a partir de WO 03/018582 (AstraZeneca); y a partir de publicaciones hechas por J. J. Kaminski et al. en el Journal of Medical Chemistry (vol. 28, 876-892, 1985; vol. 30, 2031-2046, 1987; vol. 30, 2047-2051; 1987; vol. 32, 1686-1700, 1989; y vol. 34, 533-541, 1991).

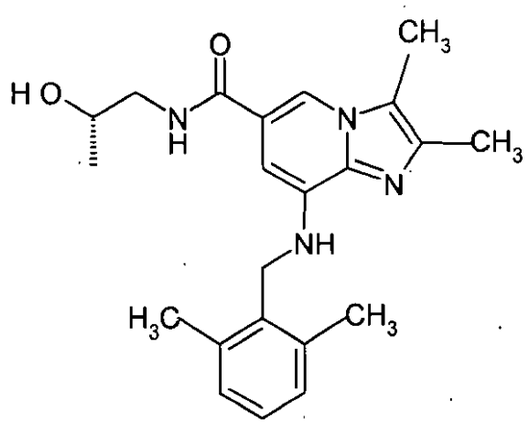
A fin de una revisión de la farmacología de la bomba del ácido gástrico (la H^+, K^+-ATPasa), ver Sachs et al. (1995) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 35: 277-305.

Hemos encontrado ahora una imidazo[1,2-a]piridina sustituida, útil en el tratamiento de enfermedades de úlcera péptica que exhibe propiedades ventajosas, por ejemplo comienzo rápido, alta potencia y/o larga duración, alta solubilidad y alta velocidad de disolución.

REVELACION DE LA INVENCIÓN

Se ha encontrado sorprendentemente que el compuesto de la Fórmula I es particularmente efectivo como inhibidor de la H^+, K^+-ATPasa gastrointestinal y por lo tanto como inhibidor de la secreción de ácido gástrico.

En un aspecto, la presente invención se refiere entonces a un compuesto de Fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dependiendo de las condiciones del proceso el producto final de la Fórmula I se obtiene bien sea en forma neutra o como sal. Tanto la base libre y las sales del producto final están dentro del alcance de la invención.

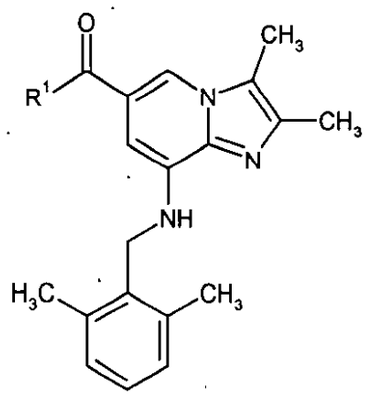
En la preparación de sales de adición de ácido, son preferiblemente utilizados aquellos ácidos que formen sales terapéuticamente aceptables. Ejemplos de tales ácidos son los ácidos hidrohalogenados tales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos , tales como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido succínico, el ácido glicólico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido ascórbico, el ácido maléico, el ácido hidroximaléico, el ácido pirúvico, el ácido p-hidroxibensóico, el ácido embónico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido hidroxietansulfónico, el ácido halogenbencensulfónico, el ácido toluensulfónico o el ácido naftalensulfónico.

PREPARACIÓN

La presente invención proporciòna además el siguiente proceso para la fabricación del compuesto con Fórmula I.

Un proceso para la fabricación de un compuesto con Fórmula I que comprende las siguientes etapas:

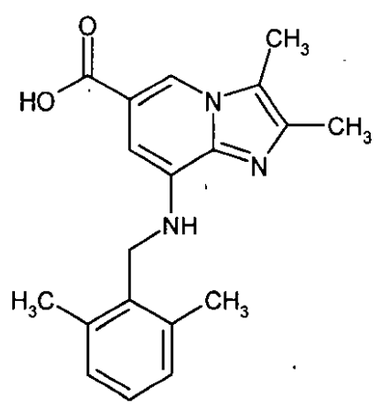
a) un compuesto de Fórmula II



II

en donde R^1 representa un grupo alcoxi-C_1-C_6 o $-NH_2$,

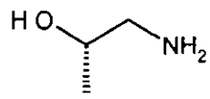
puede hidrolizarse bajo condiciones estándar en presencia de un ácido o una base acuosa, hasta el correspondiente compuesto ácido carboxílico de Fórmula III



III

El ácido y la base pueden seleccionarse de HCl, H_2SO_4 y NaOH.

b) un compuesto de la Fórmula III puede hacerse reaccionar con un compuesto amino de Fórmula IV



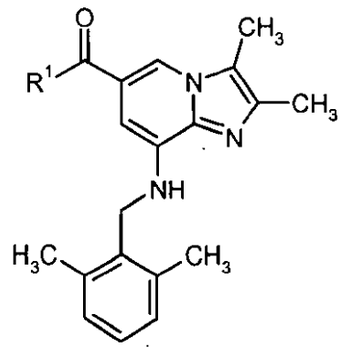
IV

en la presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) hasta la amida correspondiente, esto es, el compuesto de Fórmula I. La reacción puede realizarse en un solvente inerte, tal como dimetil formamida (DMF), cloruro de metileno y acetonitrilo, o una mezcla de los mismos, bajo condiciones estándar.

En una realización de la invención, la reacción de acuerdo con la etapa a) anterior puede ser llevada a cabo mediante la hidrolización de un compuesto de Fórmula II hasta el correspondiente ácido en la presencia de NaOH en un alcohol acuoso, tal como metanol o etanol acuoso, a reflujo durante 1 a 3 horas.

Un proceso adicional para la producción del compuesto de la invención comprende la siguiente etapa

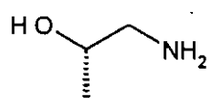
a) un compuesto de Fórmula V,



V

en donde R^1 representa un grupo alcoxi-C_1-C_6,

puede hacerse reaccionar con un compuesto amino de Fórmula IV



IV

para proporcionar la correspondiente amida, esto es, el compuesto de Fórmula I.

La reacción puede llevarse a cabo por medio del calentamiento de los reactantes en el compuesto amino puro o disuelto en un solvente inerte bajo condiciones estándar, por ejemplo en un alcohol tal como metanol, a temperatura elevada, tal como entre 40 a 60 °C, o a reflujo. La reacción puede desarrollarse en la presencia de una base o una sal de cianuro.

En una realización de la presente invención la reacción se desarrolla en la presencia de una base seleccionada de 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo(4.3.0)non-5-eno (DBN).

En una realización adicional de la presente invención, la reacción se desarrolla en la presencia de un alcóxido, tal como metóxido de sodio, metóxido de potasio, o etóxido de potasio.

En una realización de la invención el compuesto de Fórmula V se mezcla con el compuesto de Fórmula IV en un solvente, tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol. La base se añade a la mezcla de reacción calentada y la reacción se completa a una temperatura elevada, por ejemplo entre 40 a 60 °C, o a reflujo. La base puede seleccionarse de, entre otros, metóxido de potasio, o metóxido de sodio.

USO MEDICO

En un aspecto adicional, la invención se refiere al compuesto de Fórmula I para uso en terapia. En particular, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la secreción de ácido gástrico, o para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales inflamatorias.

El compuesto de acuerdo con la invención puede entonces ser utilizado para la prevención y tratamiento de enfermedades gastrointestinales inflamatorias, y enfermedades relacionadas con el ácido gástrico en mamíferos incluyendo el hombre, tales como gastritis, esofagitis por reflujo, síndrome de

Zollinger-Ellison y enfermedad de úlcera péptica que incluye úlcera gástrica y úlcera duodenal. Adicionalmente, el compuesto puede ser utilizado para el tratamiento de otros desórdenes gastrointestinales cuando el efecto gástrico antisecretorio es deseable, por ejemplo en pacientes con gastrinomas, y en pacientes con sangrado gastrointestinal superior agudo. El compuesto también puede ser utilizado para el control efectivo y el tratamiento de la acidez y otros síntomas de la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (GERD por su sigla en inglés) (GERD aguda y de mantenimiento sintomático, cicatrización y mantenimiento de esofagitis erosiva), regurgitación, manejo a corto y largo término de la enfermedad de reflujo ácido y náusea. Pueden ser utilizados adicionalmente en pacientes en situaciones de cuidado intensivo, y pre-y post-operativamente para prevenir aspiración de ácido y ulceración por estrés

La dosis diaria típica de la sustancia activa varía dentro de un amplio rango y dependerá de diferentes factores tales como por ejemplo el requerimiento individual de cada paciente, la ruta de administración y la enfermedad. En general, las dosificaciones oral y parenteral estarán en el rango de 5 a 1000 mg por día de sustancia activa, preferiblemente en el rango de 20 a 60 mg, por ejemplo 50 mg. El compuesto de la invención puede ser administrado al paciente en un tratamiento continuo así como también en un tratamiento por demanda, dependiendo de los requerimientos individuales y la enfermedad. Mediante el compuesto de la invención se proporcionan posibilidades para mejorar la calidad de vida para los individuos que sufren de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico y/o enfermedades gastrointestinales inflamatorias.

FORMULACIONES FARMACEUTICAS

En aún un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la invención, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

A fin de uso clínico, el compuesto de la invención se formula dentro de farmacéuticas formulaciones para administración oral, rectal, parenteral u otro modo de administración. Las formulaciones farmacéuticas contienen un compuesto de la invención en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. El portador puede estar en la forma de un diluyente sólido, semi-sólido o líquido, o una cápsula. Estas preparaciones farmacéuticas son un objeto adicional de la invención. Usualmente la cantidad del compuesto de la invención está entre 0.1–95% en peso de la preparación, preferiblemente entre 0.1–20% en peso en preparaciones para uso parenteral y preferiblemente entre 0.1-50% en peso en preparaciones para administración oral.

En la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención en la forma de unidades de dosificación para administración oral el compuesto seleccionado puede mezclarse con ingredientes en polvo, sólidos, tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina, u otro ingrediente adecuado, así como también con agentes desintegrantes y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, fumarato de estearil sodio y grasas de polietilen glicol. La mezcla es posteriormente procesada dentro de gránulos o presionada dentro de tabletas.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse con cápsulas que contienen el compuesto activo de la invención, aceite vegetal, grasa, u otro vehículo adecuado para cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto de la invención. Las cápsulas de gelatina dura también pueden contener el compuesto de la invención en combinación con ingredientes pulverizados sólidos tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de papa, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

Las unidades de dosificación para administración rectal pueden prepararse (i) en la forma de supositorios que contienen el compuesto de la invención mezclado con una base de grasa neutra; (ii) en la forma de una cápsula rectal de gelatina que contiene el compuesto de la invención en una mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina oil u otro vehículo adecuado para cápsulas rectales de gelatina; (iii) en la forma de un micro enema ya hecho; o (iv) en la forma de una formulación de micro enema seca para ser reconstituida en un solvente adecuado justo antes de la administración.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden prepararse en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo soluciones o suspensiones que contienen desde 0.1% hasta 20% en peso del compuesto de la invención y el resto consiste de azúcar o alcoholes de azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilen glicol y politilen glicol. Si es deseado, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y carboximetil celulosa u otro agente espesante. Las preparaciones líquidas para administración oral también pueden prepararse en

la forma de un polvo seco para ser reconstituido con un solvente adecuado antes de usar.

Las soluciones para administración parenteral pueden prepararse como una solución del compuesto de la invención en un solvente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en una concentración de 0.1% hasta 10% en peso. Estas soluciones también pueden contener ingredientes estabilizantes y/o ingredientes amortiguadores y son dispensadas dentro de unidades de dosificación en la forma de ampollas o viales. Las soluciones para administración parenteral también pueden ser preparadas como una preparación seca parea ser reconstituida con un solvente adecuado extemporáneamente antes de usar.

El compuesto de acuerdo con la invención también puede ser utilizado en formulaciones junto con otros ingredientes activos, por ejemplo, para el tratamiento o profilaxis de condiciones que involucran infección por *Helicobacter pylori* de la mucosa gástrica humana. Tales otros ingredientes activos pueden ser agentes antimicrobianos, en particular:

- antibióticos de β-lactama tales como amoxicillina, ampicillina, cefalotina, cefaclor o cefixima;
- macrólidos tales como eritromicina, o claritromicina;
- tetraciclinas tales como tetraciclina o doxiciclina;
- aminoglicósidos tales como gentamicina, kanamicina o amikacina;
- quinolonas tales como norfloxacin, ciprofloxacin o enoxacin;
- otros tales como metronidazol, nitrofurantoina o cloramfenicol; o

- preparaciones que contienen sales de bismuto tales como subcitrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subnitrato de bismuto o subgalato de bismuto.

El compuesto de acuerdo con la invención también puede utilizarse junto o en combinación para uso simultáneo, separado o secuencial con antiácidos tales como hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio e hidróxido de magnesio o ácido algínico, o junto o en combinación para uso simultáneo, separado o secuencial con farmacéuticos que inhiben la secreción de ácido, tales como, bloqueadores de H_2 (por ejemplo cimetidina, ranitidina), inhibidores de H^+, K^+-ATPasa (por ejemplo omeprazol, pantoprazol, lansoprazol o rabeprazol), o junto o en combinación para uso simultáneo, separado o secuencial con gastroprocinéticos (por ejemplo cisaprida o mosaprida).

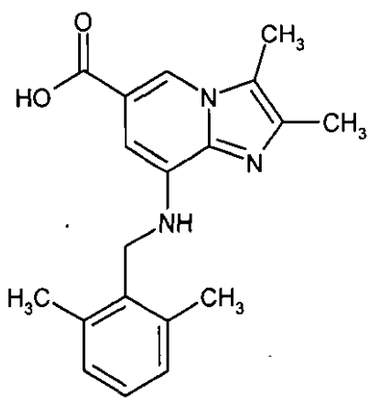
El compuesto de acuerdo con la invención también puede utilizarse junto o en combinación para uso simultáneo, separado o secuencial con otros ingredientes activos, por ejemplo para el tratamiento o profilaxis de condiciones que involucran úlcera gástrica inducida por medicamento. Tales otros ingredientes activos pueden ser un NSAID, un NSAID liberador de NO, un inhibidor de COX-2 o un bisfosfonato.

El compuesto de acuerdo con la invención también puede utilizarse junto o en combinación para uso simultáneo, separado o secuencial con un antagonista de gastrina tal como un antagonista CCK2.

INTERMEDIARIOS

Un aspecto adicional de la invención es un nuevo compuesto intermediario el cual es útil en la síntesis del compuesto de acuerdo con la invención.

Por lo tanto, la invención incluye un compuesto de Fórmula III



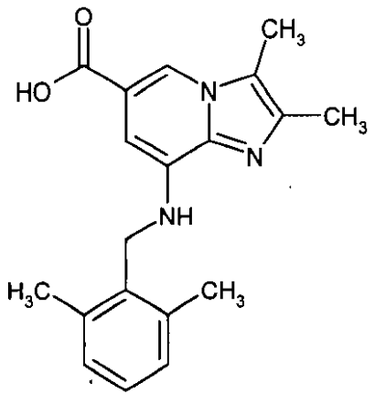
III

EJEMPLOS

1. PREPARACION DEL COMPUESTO DE LA INVENCIÓN

Ejemplo 1

Síntesis del ácido 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico.

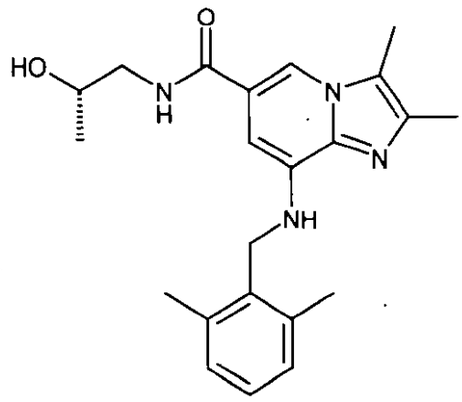


Se adicionó 8-isopropil[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato (100 g, 0.274 mol) a metanol (900 ml) y agua (100 ml). Se adicionó hidróxido de sodio (45 g, 1.13 mol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Aproximadamente la mitad del solvente se evaporó y el producto se precipitó mediante la adición de ácido acético (100 ml) y agua (1000 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se filtró y se lavó con agua y acetona. Se obtuvieron 88 g (99%) del compuesto de la invención.

RMN 1H (DMSO, 400 MHz) δ 2.22 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 4.36 (d, 2H), 5.03 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.04-7.15 (m, 3H), 8.05 (s, 1H).

Ejemplo 2

8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

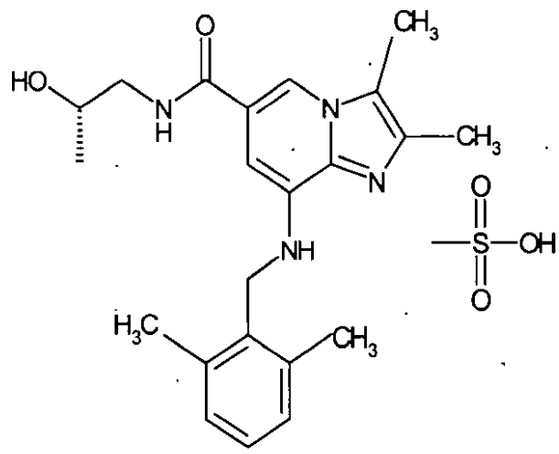


Se adicionaron el ácido 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (30 g, 0.0928 mol) y 30 g de diisopropiletilamina (30 g, 0.233 mol) a dimetilformamida (DMF) (250 ml). Se añadió tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (36 g, 0.112 mol). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se adicionó (*S*)-1-amino-2-propanol (8.4 g, 0.112 mol) y se continuó la agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se adicionó agua (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C. El producto se precipitó al adicionar lentamente más agua (200 ml). La mezcla se agitó posteriormente durante 5 h a 65-70 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se filtró el producto y se lavó con solución de metanol al 40%. Se obtuvieron 33.7 g del compuesto de la invención.

NMR 1H (CDCl3, 300 MHz) δ 1.20 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 3.12-3.21 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.29 (d, 2H), 5.00 (t, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.02-7.15 (m, 3H), 7.71 (s, 1H).

Ejemplo 3

Sal de mesilato de 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



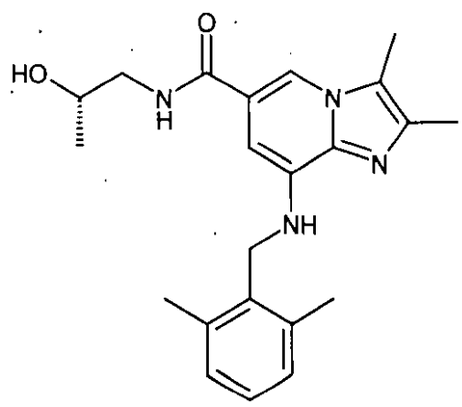
Se disolvió 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboxamida (29.0 g, 0.0762 mol) en reflujo en isopropanol (280 ml). Se adicionó ácido metansulfónico (7.4 g, 0.0770 mol), disuelto en isopropanol (20 ml), a la solución. Cuando se enfrió, precipitó una sustancia cristalina. La mezcla se dejó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se filtró y se lavó con isopropanol. Se obtuvieron 29.9 g del compuesto de la invención como a sal de mesilato.

RMN 1H (DMSO, 500 MHz) δ 1.10 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.21-3.33 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 1H), 4.42 (d, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 8.42 (s, 1H) 8.79 (t, 1H) 13.68 (bs, 1H).

46

Ejemplo 4

8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida



Una mezcla de 8-isopropil-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboxilato (5 g, 13 mmol) y (*S*)-1-amino-2-propanol (3.8 g, 50 mmol) en metanol (10 ml) y tolueno (10 ml) se calentó a 40-45 °C. Se adicionó metóxido de potasio (0.57 g, 2.6 mmol) como una solución en metanol (32 % p/p). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo (67-68 °C) y se mantuvo a esta temperatura hasta que la conversión deseada (2-4 h) se chequeó con HPLC.

Después de enfriar y cargar con agua (15 ml) el producto precipitó. El producto se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío. Se obtuvieron 4.1 g (80 %) del compuesto de la invención como un sólido blanco.

47

PRUEBAS BIOLOGICAS

Las pruebas biológicas del compuesto de acuerdo con la invención han sido desarrolladas tal como se describe a continuación. Las pruebas también han sido desarrolladas con 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida como un compuesto de referencia. La 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se revela específicamente en WO 99/55705.

1. Experimentos In vitro

Inhibición de la secreción de ácido en glándulas gástricas de conejo aislado

El efecto inhibitorio sobre la secreción de ácido *in vitro* en glándulas gástricas de conejo aislado se midió tal como se describió por Berglindh et al. (1976) Acta Physiol. Scy. 97, 401-414.

El valor inhibitorio para el compuesto de la invención se determinó, IC_{50}, en 0.26 μmol/l. La IC_{50} para la 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se midió en 0.28 μmol/l.

Determinación de la actividad de H^+ ,K^+-ATPasa

Se incubaron vesículas de membrana (2.5 a 5 μg) durante 15 min a +37°C en solución amortiguadora de Pipes/Tris 18 mM de pH 7.4 que contiene $MgCl_2$ 2 mM, KCl 10 mM y ATP 2 mM. La actividad de ATPasa se estimó como la liberación de fosfato inorgánico a partir de ATP, tal como se describió por LeBel et al. (1978) Anal. Biochem. 85, 86-89.

50

El valor inhibitorio, IC_{50}, del compuesto de la invención midió 0.69 µmol/l.

El valor IC_{50} para 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida se midió en 0.75 µmol/l.

2. Experimentos In vivo

Efecto inhibitorio sobre la secreción de ácido en ratas hembra

Se utilizaron ratas hembra de la estirpe Sprague-Dawly. Se equiparon con fístulas canuladas en el estómago (lumen) y la parte superior del duodeno, para recolección de las secreciones gástricas y administración de las sustancias de prueba, respectivamente. Se permitió un periodo de recuperación de 14 días después de la cirugía antes de que comenzara la evaluación.

Antes de las pruebas secretoras, los animales son privados de comida pero no de agua durante 20 h. El estómago se lavó repetidamente a través de la cánula gástrica con agua del grifo (+37°C), y se proporcionaron 6 ml de Ringer-Glucosa subcutáneamente. La secreción de ácido se estimuló con infusión durante 2.5 - 4 h (1.2 ml/h, subcutáneamente) de pentagastrina y carbacol (20 y 110 nmol/kg·h, respectivamente), tiempo durante el cual se recolectaron las secreciones gástricas en fracciones de 30-min. La sustancia de prueba o el vehículo son proporcionados bien sea 60 min después de comenzar la estimulación (dosificación intravenosa e intraduodenal, 1 ml/kg), o 2 h antes de comenzar la estimulación (dosificación oral, 5 ml/kg, cánula gástrica cerrada). El intervalo de tiempo entre la dosificación y la estimulación puede incrementarse con el fin de estudiar la duración de acción. Las muestras de

jugo gástrico son tituladas a pH 7.0 con NaOH, 0.1 M, y el ácido producido se calculó como el producto del volumen y la concentración del titulante.

Los cálculos adicionales se basaron en las respuestas promedio de grupo a partir de 4-6 ratas. En el caso de la administración durante la estimulación; el ácido producido durante los periodos después de la administración de la sustancia de prueba o el vehículo se expresa como respuestas fraccionales, el establecimiento del ácido producido en el periodo de 30 min precedente a la administración hasta Porcentaje de inhibición 1.0. se calculó a partir de las respuestas fraccionales elicitadas por el compuesto de prueba y el vehículo. En el caso de la administración antes de la estimulación; el porcentaje de inhibición se calculó directamente a partir del ácido producido registrado después del compuesto de prueba y el vehículo.

Biodisponibilidad en rata

Se utilizaron ratas adultas de la estirpe Sprague-Dawley. Uno a tres días antes de los experimentos todas las ratas se prepararon por medio de canulación de la arteria carótida izquierda bajo anestesia. Las ratas utilizadas para experimentos intravenosos también se canularon en la vena yugular (Popovic (1960) J. Appl. Physiol. 15, 727-728). Las cánulas se exteriorizaron en la nuca.

Las muestras de sangre (0.1 - 0.4 g) se dirigieron repetidamente desde la arteria carótida a intervalos de hasta 5.5 horas después de la dosis proporcionada. Las muestras se congelaron hasta el análisis del compuesto de prueba.

La biodisponibilidad se determinó por medio del cálculo del cociente entre la concentración sangre/plasma del área bajo la curva (AUC) siguiendo (i) administración intraduodenal (i.d.) u oral (p.o.) y (ii) administración intravenosa (i.v.) de la rata o el perro, respectivamente.

El área bajo la curva de concentración de sangre vs. tiempo, AUC, se determinó mediante la regla trapezoidal log/lineal y se extrapoló hasta el infinito por medio de división de la última concentración determinada de sangre por la constante de velocidad de eliminación en la fase terminal. La biodisponibilidad sistémica (%F) que sigue a la administración intraduodenal u oral se calculó como

$$F(\%) = (AUC (p.o. o i.d.) / AUC (i.v.)) \times 100.$$

Inhibición de la secreción de ácido gástrico y biodisponibilidad en perro conciente.

Se utilizaron perros Labrador retriever o Harrier de ambos sexos. Se equiparon con una fístula duodenal para la administración de los compuestos de prueba o el vehículo y una fístula gástrica canulada o una bolsa de Heidenhaim para la recolección de la secreción gástrica.

Antes de las pruebas secretoras los animales son privados de comida durante aproximadamente 18 h pero el agua se permite libremente. La secreción de ácido gástrico se estimuló por hasta 6.5 h de infusión de diclorhidrato de histamina (12 ml/h) a una dosis que produce aproximadamente 80 % de la respuesta secretota máxima individual, y el jugo gástrico se

recolectó en fracciones consecutivas de 30 min. La sustancia de prueba o el vehículo se proporcionaron oralmente, i.d. o i.v., 1 o 1.5 h después de comenzar la infusión de histamina, en un volumen de 0.5 ml/kg de peso corporal. En el caso de administración oral, debe resaltarse que el compuesto de prueba se administró al estómago principal secretor de ácido del perro con la bolsa de Heidenham.

Se determinó la acidez de las muestras de jugo gástrico por medio de titulación a pH 7.0, y el ácido producido se calculó. El ácido producido en los periodos de recolección después de la administración de la sustancia de prueba o el vehículo se expresó como respuestas fraccionales, el establecimiento del ácido producido en la fracción precedente a la administración hasta porcentaje de inhibición 1.0. se calculó a partir de respuestas fraccionales elicitadas por el compuesto de prueba y el vehículo.

Las muestras de sangre para el análisis de la concentración del compuesto de prueba en plasma se tomaron a intervalos de hasta 4 h después de la dosificación. El plasma se separó y se congeló dentro de los 30 min después de la recolección y se analizó posteriormente. La biodisponibilidad sistémica (%F) después de la administración oral o i.d. se calculó tal como se describió anteriormente en el modelo para rata.

Se determinó el efecto sobre la secreción de ácido estimulada por histamina del perro con la bolsa de Heidenhain, administrado con 0.25 μmol/l del compuesto de la invención, el porcentaje promedio de inhibición después de 1-3 horas (promedio, n = 2) es 91 %.

La biodisponibilidad de la 8-[2,6-dimetilbencil)amino]-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (0.25 μmol/l) fue 61 %.

Solubilidad en fluido Intestinal Simulado de Estado de Privación de Comida (FaSSIF)

El método describe un procedimiento para medir la solubilidad de material sólido en FaSSIF (Fluido Intestinal Simulado de Estado de Privación de Comida) (FaSSIF por su sigla en inglés). La solución de FaSSIF es una solución amortiguadora de fosfato isotónica donde el pH se ajustó a 6.5 para reflejar el pH en el yeyuno. Se adicionaron ácido taurocólico y lecitina hasta una concentración de 3 mmol/l y 0.75 mmol/l respectivamente.

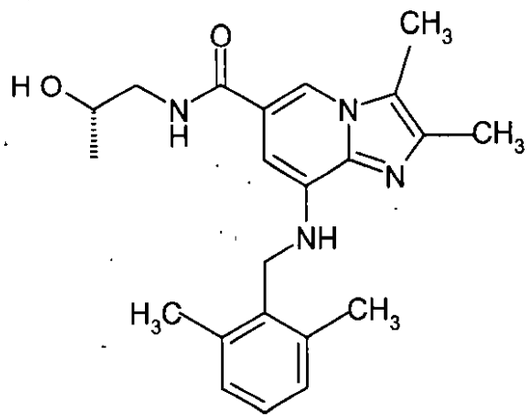
Se adicionó 1 mg de material sólido, esto es, del compuesto de la invención, a 1 ml de solución de FaSSIF y se equilibró a 37 °C. Las muestras se retiraron después de 1 y 24 horas. Las muestras se transfirieron a tubos eppendorf y se agitaron a 10000G y 37 °C durante 10 minutos. Se removió un volumen adecuado del sobrenadante y se diluyó hasta una concentración adecuada. Las concentraciones de los compuestos en las muestras se analizaron con LC/UV/MS.

La solubilidad del compuesto de la invención, medida después de 24 horas, fue de 48 μmol/l y la solubilidad del compuesto de la invención como la sal mesilato, medida después de 24 horas, fue de 218 μmol/l.

53

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

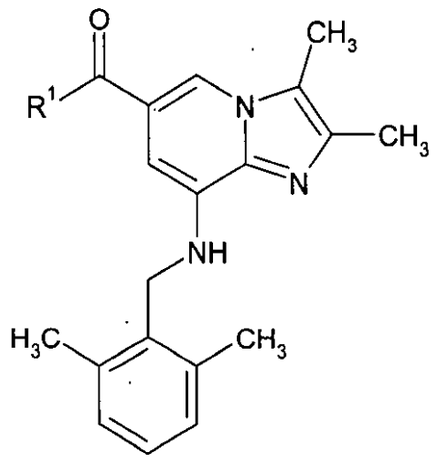
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 siendo la sal de mesilato de 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida.

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende las etapas de

56

54

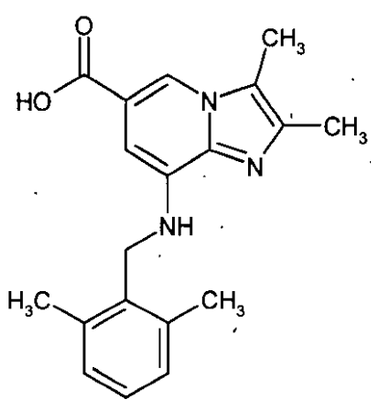
a) tratar un compuesto de la Fórmula II



II

en donde R^1 representa un grupo alcoxi-C_1-C_6 o $-NH_2$,

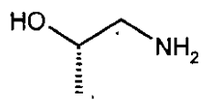
en la presencia de un ácido acuoso o una base acuosa, bajo condiciones estándar hasta un compuesto de la Fórmula III



III

57

b) reaccionar el compuesto de la Fórmula III con un compuesto de la Fórmula IV



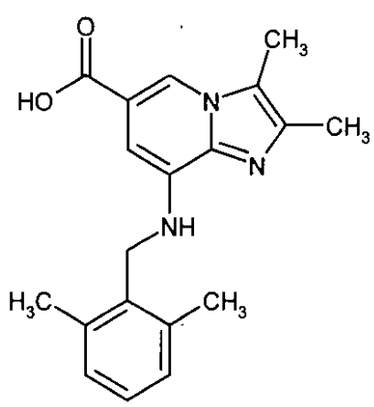
IV

en la presencia de un reactivo de acoplamiento en un solvente inerte bajo condiciones estándar para proporcionar un compuesto de la Fórmula I.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para uso en terapia.

5. Una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 como ingrediente activo en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de la Fórmula III



III

56

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Pais: Suecia**

   El presente documento oficial

2. **ha sido firmado por** AnneMarie Bonde
3. **en su calidad de** Notario Público
4. **y lleva el timbre/sello de** Notario Público en Estocolmo

Lo cual certifica

5. **en** Estocolmo
6. **el** 25.11.2005
7. **por** Björn Sandin

   Notario Público

8. **No** 3320
9. **Timbre/Sello:**
10. **Firma:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

59

101138 CO 57
59

ASSIGNMENT

The undersigned,

Peter NORDBERG

domiciled in

AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal, Sweden

hereby state under oath to be the sole and true inventor of

NOVEL IMIDAZOPYRIDINE COMPOUND II WITH THERAPEUTIC EFFECT

I state as well that I assign, without reservations or limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of

Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Peter Nordberg

Peter NORDBERG

TRASPASO

abajo firmado

Peter NORDBERG

domiciliado en

AstraZeneca R & D Mölndal, SE-431 83 Mölndal, Suecia

declara bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

NOVEDOSO COMPUESTO DE IMIDAZOPIRIDINA II CON EFECTO TERAPEUTICO

Declaram asimismo que ceden y transfieren sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leves de

Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

La infrascrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de Estocolmo, **Suecia, certifica que**
Peter Nordberg
ha otorgado y firmado el documento que antecede.
Derechos **Estocolmo,** 25.11.2005
Coronas 200:- **De oficio:**

NOTARIUS PUBLICUS STOCKHOLM ANNE-MARIE BONDE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05128643 00000000 Folios: 60
Fecha (AMD): 2005-12-21 17:09:48
Tramite : 811 PCT-PATENT 3/8 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2420 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- 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 se solicita el registro de un Esquema de Trazado I [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

62
59

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	5 128643
	Solicitud internacional	PCT/SE2004/001013
	Fecha inicio fase nacional	26/01/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3813

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Debe aclarar el número de la solicitud internacional por cuanto difiere de la citada en la publicación internacional.

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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 MAR. 2006
adpa1