

85 20

Señores

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 62876099 62876093 Folios: 15
Fecha (AMB): 28-01-03-03 11:54:40
Tramite : 602 PATENTES D 1 REGISTRO 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re.: ⁰²⁻⁰¹⁻⁴⁴⁴ Expediente No. 00 - 76.099

Solicitud de Patente

En relación con la última providencia recalda en este expediente, le manifiesto lo siguiente:

1. Debidamente traducido, acompaño el documento de cesión de los derechos de invención en favor de mi cliente.
2. Acompaño nuevas hojas 6, 13, 18 y 24 de la descripción.
3. Debidamente traducida, la copia oficial de la solicitud de patente básica estadounidense No. 60/158.707 ya fue acompañada con mi escrito presentado el 27 de Octubre del 2000.
4. Se acompaña el arte final por triplicado.

Le solicito proceder en consecuencia.

86A

91

Página No. 2

Expediente No. 00 - 76.099

De Usted atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU

T.P. No. 2978



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



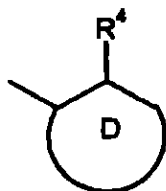
Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia - República de Colombia

87

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

Observaciones: 00076099

93 88
4



Preferiblemente, es fenilo sin sustituir o sustituido con OH, NH₂ o N(CH₃)₂ y R⁴ es alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OH, CF₃ o piperidinilo.

Ejemplos representativos de los nuevos compuestos de esta invención son los compuestos de los ejemplos detallados más adelante.

5 Las abreviaturas y símbolos comúnmente usados en la técnica de los péptidos y en la técnica química se usan aquí para describir los compuestos de esta invención. En general, las abreviaturas de los aminoácidos siguen las normas de la IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature como está descrito en *Eur. J. Biochem.*, 158, 9 (1984).

10 Alquilo C₁₋₄, como se aplica aquí, significa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, e incluye metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *t*-butilo. Alquilo C₁₋₆ incluye adicionalmente pentilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo y sus isómeros alifáticos sencillos. Alquilo C₀₋₄ y alquilo C₀₋₆ indican adicionalmente que no es necesario que ningún grupo alquilo esté presente (por ejemplo, que un enlace covalente esté presente).

15 Cualquier alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆, puede estar opcionalmente sustituido con el grupo R^x, que puede estar sobre cualquier átomo de carbono que da como resultado una estructura estable y se obtiene por técnicas convencionales de síntesis. Grupos adecuados para R^x son alquilo C₁₋₄, OR', SR', CN, N(R')₂, CH₂N(R')₂, -NO₂, -CF₃,
20 -CO₂R' -CON(R')₂, -COR', -NR'C(O)R', F, Cl, Br, I, o -S(O)_rCF₃, donde R' y r son como se han definido para los compuestos de la fórmula (I).

Halógeno o halo significa F, Cl, Br, y I.

25 Ar, o arilo, como se aplica aquí, significa fenilo o naftilo, o fenilo o naftilo sustituido con uno a tres sustituyentes, tales como los definidos antes para el alquilo, o sustituido con metilendioxi.

30 Het, o heterociclo, indica un anillo monocíclico de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido, o un anillo bicíclico de nueve o diez miembros que contiene uno a tres heteroátomos elegidos del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, que son estables y se obtienen por síntesis química convencional. Heterociclos ilustrativos son benzofurilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirlolidinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y tetra- y perhidro-quinolinilo e isoquinolinilo. Cual-

9A 89

o polietilenglicoles, y moldeados en supositorios.

Para administración tópica, los compuestos de esta invención pueden estar combinados con diluyentes para tomar la forma de pomadas, geles, pastas, cremas, polvos o pulverizaciones. Las composiciones que son pomadas, geles, pastas o cremas contienen diluyentes, por ejemplo, grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, goma de tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonita, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de estas sustancias. Las composiciones que son polvos o pulverizaciones contienen diluyentes, por ejemplo, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Adicionalmente, para administración tópica oftalmológica, los excipientes típicos son agua, mezclas de agua y disolventes miscibles con agua, tales como alcanoles inferiores o aceites vegetales, y polímeros no tóxicos solubles en agua, por ejemplo, derivados de celulosa, tal como metilcelulosa.

Los compuestos descritos aquí son inhibidores de Fab I, y son útiles para tratar las infecciones bacterianas. Por ejemplo, estos compuestos son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas, tales como, por ejemplo, infecciones del tracto respiratorio superior (por ejemplo, otitis media, traqueitis bacteriana, epiglotitis aguda, tiroiditis), del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, empiema, absceso pulmonar), cardíacas (por ejemplo, endocarditis infecciosa), gastrointestinales (por ejemplo, diarrea secretora, absceso esplénico, absceso retroperitoneal), del sistema nervioso central (por ejemplo, absceso cerebral), de los ojos (por ejemplo, blefaritis, conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis, celulitis preseptal y orbital, dacriocistitis), de los riñones y tracto urinario (por ejemplo, epididimitis, abscesos intrarrenales y perinéfricos, síndrome del shock tóxico), de la piel (por ejemplo, impétigo, foliculitis, abscesos cutáneos, celulitis, infección de heridas, miositis bacteriana), y de los huesos y articulaciones (por ejemplo, artritis séptica, osteomielitis). También, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como agentes antifúngicos. Adicionalmente, los compuestos pueden ser útiles en combinación con antibióticos conocidos.

Los compuestos de esta invención se administran al paciente, de tal forma que la concentración de fármaco sea suficiente para tratar las infecciones bacterianas. La composición farmacéutica que contiene el compuesto se administra en una dosis oral de entre aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1000 mg, tomados de una sola vez o en varias veces al día, de forma consistente con la condición del paciente. Preferiblemente, la dosis oral debe ser de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, aunque la dosis puede variar dependiendo de la edad, peso corporal y síntomas del paciente. Para terapia aguda, se prefiere la administración parenteral. Una

95 90
f-0

zae NEMC1, *Moraxella Catarrhalis* 1502, *Escherichia coli* 7623 AcrABEFD+, *Escherichia coli* 120 AcrAB-, *Escherichia coli* MG1655, *Escherichia coli* MG1658. La concentración mínima inhibitoria (MIC) se determinó como la más baja concentración de compuesto que inhibe un crecimiento visible. Se utilizó un lector de espejo para ayudar en la determinación del punto final de la MIC.

Un experto en la técnica debe considerar que cualquier compuesto con una MIC inferior a 256 µg/ml es un potencial compuesto protagonista. Preferiblemente, los compuestos usados en los ensayos antimicrobianos de la presente invención tienen un valor de MIC inferior a 128 µg/ml. Lo más preferiblemente, dichos compuestos tienen un valor de MIC inferior a 64 µg/ml.

Los ejemplos que siguen no se pretende de ningún modo que limiten el alcance de esta invención, pero se proporcionan para ilustrar cómo preparar y usar los compuestos de esta invención. Muchas otras realizaciones serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

15

EJEMPLOS

Generalidades

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (¹H NMR) se registraron a 250, 300, 360, o 400 MHz, y los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) en relación a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Las abreviaturas para los datos de la NMR son como sigue: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, app = aparente, br = ancho. J indica la constante de acoplamiento de NMR medida en Hertz. CDCl₃ es deuteriodicloroformo, DMSO-d₆ es hexadeuteriodimetilsulfóxido, y CD₃OD es tetradeuteriometanol. Los espectros de masas se obtuvieron usando técnicas de ionización por electrospray (ES). Los análisis elementales fueron realizados por Quantitative Technologies Inc., Whitehouse, NJ. Los puntos de fusión se obtuvieron con un aparato de puntos de fusión de Thomas-Hoover y no están corregidos. Todas las temperaturas se registran en grados Celsius. Para la cromatografía en capa fina se usaron placas de cromatografía en capa fina Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254. La cromatografía rápida se realizó sobre gel de sílice Kieselgel 60 (230-400 mallas) de E. Merck. La HPLC analítica se realizó en sistemas de cromatografía de Beckman. La HPLC preparativa se realizó usando sistemas de cromatografía de Gilson. ODS se refiere a un soporte cromatográfico de gel de sílice derivatizado con octadecilsililo. YMC ODS-AQ® es un soporte cromatográfico de ODS y es una marca registrada de YMC Co. Ltd., Kyoto, Japón. PRP-1® es un soporte cromatográfico polimérico (estireno-divinilbenceno), y es una marca registrada de Hamil-

96-91/

miato de isobutilo (4,0 ml, 30,8 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Se formó rápidamente una suspensión espesa. La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se añadió NH_4OH concentrado (4,0 ml, 58 mmol) en una porción con agitación vigorosa, y se separó el baño de enfriamiento. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con Na_2CO_3 1,0 N (50 ml), se filtró, se lavó con un pequeño volumen de agua fría, y se secó en vacío para dar el compuesto del epígrafe (2,46 g, 50 %) como un sólido blanco: TLC sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CHCl₃) R_f = 0,50.

b) 2-(Aminometil)-1-metilindol

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 (c), excepto que la 1-metilindol-2-carboxamida (5,0 g, 30 mmol) reemplaza a la N,1-dimetilindol-2-carboxamida, se preparó el compuesto del epígrafe (4,15 g, 86 %) como un aceite que se solidificó en el congelador. MS (ES) *m/e* 161,2 (M + H)⁺.

Preparación 8

15 Preparación de 5-amino-2-bromo-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida

b) Hidrocloruro de ácido 5-amino-2-bromobenzoico

A una solución en agitación de ácido 2-bromo-5-nitrobenzoico (2,5 g, 10 mmol) en AcOH (75 ml) se añadió polvo de cinc (4,6 g, 70 mmol) en porciones. La reacción fue exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se filtró a través de una almohadilla de celita® y la almohadilla filtrante se lavó con un pequeño volumen de AcOH. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se disolvió en HCl 1,0 N (20 ml). La solución se concentró hasta sequedad y el residuo se trituró con Et_2O y se secó en vacío para dar el compuesto del epígrafe (0,67 g, 27 %) como un sólido de color blanco sucio: MS (ES) *m/e* 216,2 (M + H)⁺.

25 b) 5-Amino-2-bromo-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 3 (b), excepto que el hidrocloruro de ácido 5-amino-2-bromobenzoico (0,67 g, 2,7 mmol) reemplaza al ácido 2-bromobenzoico, se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,62 g, 63 %) como un sólido blanco después de cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc 70-80 %/hexano: MS (ES) *m/e* 372,0 (M + H)⁺.

Los siguientes ejemplos ilustran métodos para preparar los compuestos biológicamente activos de esta invención a partir de compuestos intermedios como los descritos en las preparaciones anteriores.

Ejemplo 1

35 Preparación de 2-[2-(4-metoxifenil)etil]-N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]nicotinamida



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET. NUEVA YORK, NY 10017

TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

97 92
8357

LA SUSCRITA CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

C E R T I F I C A

Que el (la) Sr. **KIM PIZZINGRILLI**, Secretaria de Estado de la Commonwealth de Pennsylvania, verificó la firma de el (la) señor(a) **DEBRA L. MOORE**, como notario (a) Público (a) del mismo estado, quien ejerce las funciones allí expresadas y que la firma y sello que aparecen en el documento anexo, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el Notario arriba mencionado verificó las firmas de los señores(as) **WILLIAM H. MILLER, KENNETH A. NEWLANDER, MARK A. SEEFELD E IRENE A UZINSKAS**.

Que el (la) Sr. **KIM PIZZINGRILLI**, Secretaria de Estado de la Commonwealth de Pennsylvania, verificó la firma de el (la) señor(a) **DEBORAH ANN SPEARMAN**, como notario (a) Público (a) del mismo estado, quien ejerce las funciones allí expresadas y que la firma y sello que aparecen en el documento anexo, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el Notario arriba mencionado verificó las firmas del "señor" **STEPHEN VENETIANER** quien firma el precedente documento debidamente autorizado y facultado para otorgar este tipo de poder, en calidad de Vicepresidente Farmacéutico de **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION** Empresa existente, legalmente organizada y domiciliada en Philadelphia, Pennsylvania, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados anteriormente, los cuales forman parte integral del precedente documento.

Se expide la anterior certificación de conformidad con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 21 días del mes de Noviembre del 2000.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO EN 2628



DIANA GARCIA OROZCO
Cónsul de Colombia

División
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
410806
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DE *17/10/2001*

2001 FEB 16 A/D-38

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.





93

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
DEPARTMENT OF STATE

Cert. No. 0027484

OFFICE OF THE SECRETARY OF THE COMMONWEALTH

Harrisburg, November 16, 2000

PENNSYLVANIA, SS:

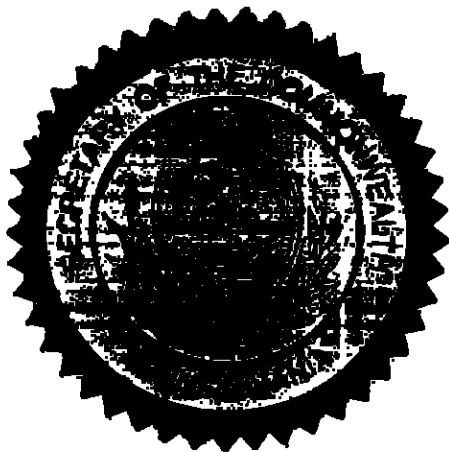
I, Kim Pizzigrilli, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania, DO HEREBY CERTIFY, That it appears by the records of this office that

Debra L. Moore

whose official attestation appears upon the attached instrument, was at the time of signing the same, an acting Notary Public in and for the Commonwealth of Pennsylvania, U.S.A., with registered office in the

Borough of Collegeville, Montgomery County

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



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

Kim Pizzigrilli

Secretary of the Commonwealth



COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
DEPARTMENT OF STATE

Cert. No. 0027485

99 10 94

OFFICE OF THE SECRETARY OF THE COMMONWEALTH

Harrisburg, November 16, 2000

PENNSYLVANIA, SS:

I, Kim Pizzigrilli, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania, DO HEREBY CERTIFY, That it appears by the records of this office that

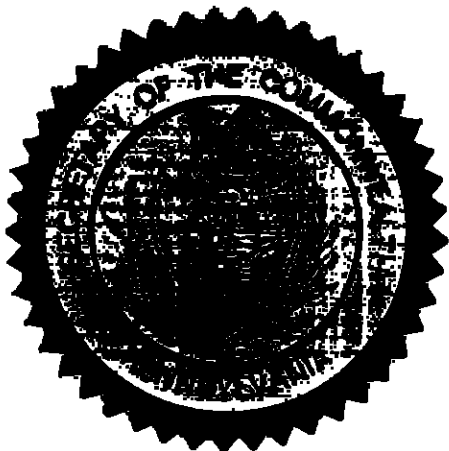
Deborah Ann Spearman

whose official attestation appears upon the attached instrument, was at the time of signing the same, an acting Notary Public in and for the Commonwealth of Pennsylvania, U.S.A., with registered office in the

Township of Upper Merion, Montgomery County

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

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



Kim Pizzigrilli
Secretary of the Commonwealth

P51038

Insert here full name and address of inventor



Leave blank

Title of Invention

Name and address of assignee

Amount of consideration, if any

Place and date of execution

Notarize both inventor's and applicant's signature.

Legalize by Colombian Consular Officer

El abajo firmado

nombra por el presente al Dr. Pedro Castillo Pineda, y/o Dr. Germán Castillo Grau, y/o Dr. Alvaro Castillo Grau, y/o Dr. Fernando Pérez Caballero

domiciliados en Bogotá República de Colombia, con dirección en la carrera 6a. No. 11-87. Oficina No. 206 de la misma ciudad, como su representante con poder amplio y suficiente, incluyendo el de recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales, para solicitar y obtener de las oficinas y autoridades nacionales Patentes de Invención para

cuyo título deberá extenderse a

a quien ha cedido todos sus derechos a la invención anteriormente citada en cuanto se refiere al territorio de Colombia, sin restricción de ninguna clase, mediante el pago de que declara haber recibido. El cesionario firma también el presente en prueba de aceptación de la cesión y nombra igualmente al expresado apoderado como su representante en Bogotá con iguales facultades, y para dar ante dichas oficinas y autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado: elevar solicitudes, declaraciones, reclamos; formular y firmar descripciones, enmiendas y apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y efectuar toda clase de pagos determinados por la ley y retirar los mismos si fuere necesario; recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo; desistír y percibir, llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyere conducentes al resguardo de los intereses del mandante, quien ratifica y confirma por el presente todo cuanto hiciere legalmente dicho apoderado en virtud del presente poder, con plena facultad de sustitución y renovación y de nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales y recibir notificaciones.

William H. Miller
William H. Miller
Kenneth A. Newlander
Kenneth A. Newlander
Mark A. Seefeld
Mark A. Seefeld
Irene N. Uzinskis
Irene N. Uzinskis

Colombia

The undersigned William H. Miller of 132 Chinaberry Lane, Collegeville, Pennsylvania 19426; Kenneth A. Newlander of 911 Sage Road, West Chester, Pennsylvania 19382; Mark A. Seefeld of 2015 Waterfall Circle, Collegeville, Pennsylvania 19426; and Irene N. Uzinskis of 154 Vassar Circle, Villanova, Pennsylvania 19085; all citizens of the United States of America

hereby appoints Dr. German Castillo Grau, and/or Dr. Alvaro Castillo Grau, and/or Luis Felipe Castillo Gibsons

domiciled in Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 in Bogotá Colombia as attorney with ample and sufficient power, including that of receiving notifications and appointing judicial and extra-judicial attorneys, to apply for and obtain from the national offices and authorities Patent of invention for "FAB I INHIBITORS"

to be issued in the name of SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION of One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, United States of America

to whom assignment has been made of all rights and titles on said invention for the territory of Colombia, without any restriction whatsoever, the consideration for said assignment being the sum of receipt whereof is hereby acknowledged. The assignee also signs this document in acknowledgement of acceptance of said assignment and hereby appoints the above mentioned attorney as his representative in Bogotá with the same faculties; and to take all necessary steps before said offices and authorities for the purpose stated above, to file applications, declarations and claims; to draw and sign specifications, amendments and appeals; to pay all fees and installments and to make all payments required by law and withdraw the same if necessary; to receive all documents and securities issuing receipts therefor, to desist and to receive; to fulfill all other requirements and finally, to use all means which said attorney shall deem proper for the safe guard of the interests of the constituent, who hereby ratifies and confirms all and whatsoever the said attorney shall lawfully do by virtue of these present with full powers of substitution and to receive notifications and to appoint extra-judicial or judicial attorneys.

Given and signed at King of Prussia, PA, USA

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

BY: *Stephen Venetianer*
Stephen Venetianer
Vice President, Pharmaceuticals
Corporate Intellectual Property

Le declaración Notarial a la vuelta

Notarial acknowledgment on other side

9012.1.2.3 BLP

DECLARACION NOTARIAL
(Individuals)

A los días del mes de 2000 comparecí
personalmente ante mi Notario Público

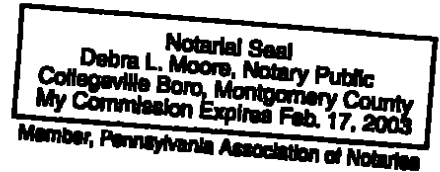
a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es (son)
la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento
que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo
para los fines que en él se expresan.

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE
(Individual)

On this 21 day of Nov, 2000
personally appeared before me, a Notary Public,
**William H. Miller, Kenneth A. Newlander,
Mark A. Seefeld, and Irene N. Uzinkas**
to me known, and known to me to be the person(s)
described in and who executed the foregoing
document, and he (they) duly acknowledged to me
that he (they) executed same for the uses and
purposes therein expressed.

Debra L. Moore
Notary Public



(Sociedades)

El infrascrito Notario certifica: que la(s) firma(s) que
antecede(n) y dice(n).....
es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) es (son)
de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha
compañía exists y está domiciliada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan por haber
examinado los documentos respectivos y de todo ello da
fe.

Dado y firmado en

a

El Notario Público,

(Corporations)

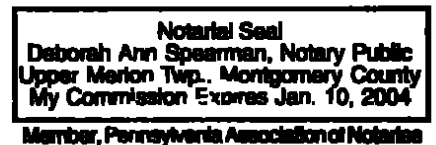
The undersigned Notary Public certifies: that the
preceding signature(s) reading Stephen Venetianer
is (are) authentic(s); that the signer(s) is (are)
Vice President, Pharmaceuticals of
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

and that he (they) is (are) empowered to grant
this power; and that said company exists and is
domiciled at One Franklin Plaza, Philadelphia,
Pennsylvania 19103, United States of America
in accordance with the laws of the Commonwealth
of Pennsylvania.

All the foregoing facts are known to the Notary
who examined the respective documents, to which
he, the Notary attests.

Granted and signed in King of Prussia,
Pennsylvania, United States of America on this
22nd day of September 2000.

Deborah Ann Spearman
Notary Public



101-96
H

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 8357 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, realizada por Maria Mercedes Urincoechea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981 del Ministerio de Justicia. Bogotá, 20 de febrero de 2001.

LEGALIZACIONES DE UN PODER CON TRADUCCIÓN A ESPAÑOL CONFERIDA POR los inventores (que se nombran a continuación) a favor de SMITHKLINE BEECHAM CORORATION para INHIBIDORES DE FAB I donde se nombra como apoderados a los DOCTORES GERMAN CASTILLO GRAU y/o LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON y otro, DIRIGIDO A LA OFICINA DE PATENTES. Legalizaciones subsiguientes.

CESION FIRMADA POR LOS INVENTORES: William H. Miller, Kenneth A. Newlander, Mark A. Seefeld e Irene N. Uzinskas, en Collegeville, Pennsylvania, EE.UU.

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Suscrito por Debra L. Moore, Notaria Pública, Collegeville Boro, Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 17 de febrero de 2003

CESION FIRMADA POR el señor Stephen Venetianer, Vicepresidente de Productos Farmacéuticos de la CESIONARIA, en King of Prusia, PA, EE.UU.

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Suscrito por Deborah Ann Spearman, Notaria Pública, Upper Merion Twp. Condado de Montgomery. Mi comisión vence el 10 de enero de 2004

LEGALIZACIONES

Maria Mercedes Urincoechea T.
Traductora/Intérprete Oficial
Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981
Bogotá, 20 de febrero de 2001

102 92
K

**Mancomunidad de Pennsylvania
DEPARTAMENTO DE ESTADO**

NO. 0027264

Harrisburg, 16 de noviembre de 2000.

PENNSYLVANIA, JURAMENTADO Y SUSCRITO:

Yo, Kim Pizzingrilli, Secretaria Encargada de la Mancomunidad de Pennsylvania, CERTIFICO que en los registros de esta oficina aparece que:

DEBRA L. MOORE

cuyo testimonio aparece en el documento adjunto, era en la fecha de firmar el mismo una Notaria Pública en ejercicio en y para la Mancomunidad de Pennsylvania, EE.UU. con oficinas registradas en

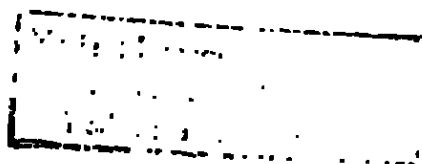
PHILADELPHIA, CONDADO DE MONTGOMERY

debidamente nombrada, comisionada y calificada, y como tal funcionaria estaba facultada dentro de dicha Mancomunidad para administrar juramentos, rendir declaraciones y hacer protestas, tomar declaraciones juramentadas, tomar y recibir reconocimiento de pruebas de toda escritura, traspaso, hipoteca y demás instrumentos escritos tocantes o relacionados con terrenos, heredaciones o hereditamentos situados o que formen parte de cualquier Estado, recibir prueba o reconocimiento de todos los documentos escritos relacionados con el comercio o navegación, poderes y demás documentos escritos que usualmente hayan sido comprobados o reconocidos ante notarios dentro de dicha Mancomunidad, etc., conforme a la ley, en todos los asuntos inherentes o incidentales al ejercicio de cargo notarial y por lo tanto, a todos los actos oficiales de dicha notaria se les debe dar plena fe y crédito. Verdaderamente creo que el sello y la firma en el documento adjunto son auténticos.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmo y hago estampar el sello de mi Cargo en la fecha escrita al comienzo.

Gran Sello de la Mancomunidad (FIRMA) KIM PIZZINGRILLI

Secretaria Encargada



103-9814

**Mancomunidad de Pennsylvania
DEPARTAMENTO DE ESTADO**

NO. 0027265

Harrisburg, 16 de noviembre de 2000.

PENNSYLVANIA, JURAMENTADO Y SUSCRITO:

Yo, Kim Pizzingrilli, Secretaria Encargada de la Mancomunidad de Pennsylvania, CERTIFICO que en los registros de esta oficina aparece que:

DEBORAH ANN SPEARMAN

cuyo testimonio aparece en el documento adjunto, era en la fecha de firmar el mismo una Notaria Pública en ejercicio en y para la Mancomunidad de Pennsylvania, EE.UU. con oficinas registradas en

UPPER MARION, CONDADO DE MONTGOMERY

debidamente nombrada, comisionada y calificada, y como tal funcionaria estaba facultada dentro de dicha Mancomunidad para administrar juramentos, rendir declaraciones y hacer protestas, tomar declaraciones juramentadas, tomar y recibir reconocimiento de pruebas de toda escritura, traspaso, hipoteca y demás instrumentos escritos tocantes o relacionados con terrenos, heredaciones o hereditamentos situados o que formen parte de cualquier Estado, recibir prueba o reconocimiento de todos los documentos escritos relacionados con el comercio o navegación, poderes y demás documentos escritos que usualmente hayan sido comprobados o reconocidos ante notarios dentro de dicha Mancomunidad, etc., conforme a la ley, en todos los asuntos inherentes o incidentales al ejercicio de cargo notarial y por lo tanto, a todos los actos oficiales de dicha notaria se les debe dar plena fe y crédito. Verdaderamente creo que el sello y la firma en el documento adjunto son auténticos.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmo y hago estampar el sello de mi Cargo en la fecha escrita al comienzo.

Gran Sello de la Mancomunidad (FIRMA) KIM PIZZINGRILLI

Secretaria Encargada

104 / 99

EN ESPAÑOL : (1) Legalización de la firma y cargo anterior y acto de la Notaria Pública; (2) existencia legal de la compañía SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; (3) firmas de los señores William H. Miller, Kenneth A. Newlander, Mark A. Seefeld e Irene A. Uzinskas, y del señor Stephen Venetianer como Vicepresidente de Productos Farmacéuticos de dicha compañía; todo lo anterior por parte del Consulado General de Colombia en Nueva York, de fecha 21 de noviembre de 2000; y por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, de fecha 16 de febrero de 2000, bajo el No. 410806.

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 (201) PARA SU CONSULTA.

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.
C.C. 41.319.274 BOGOTA
TRADUCTORA/INTERPRETE OFICIAL
RES. 10607 DEL 31 DE DICIEMBRE/81, MINJUSTICIA

FIN DE LA TRADUCCIÓN 8357

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
414120
URICOECHEA

M/ra Mercedes

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 FEB 21 PM 2:04
Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Uricoechea

100

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 105

Radicación no 00-76099

Concepto Técnico no 1270

Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/4035

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

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art. 26-f).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de microorganismos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es el origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ Los productos y/o procedimientos ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, locales o tradicionales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la legislación nacional y/o modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-j).
- SI ☒ NO ☐ La invención se refiere a la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ Contiene requisitos técnicos

OBSERVACIONES Y COMENTARIOS ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Se anexa el arte final de las hojas 6, 13, 18, 24 que se solicitaron por ser ilegibles.

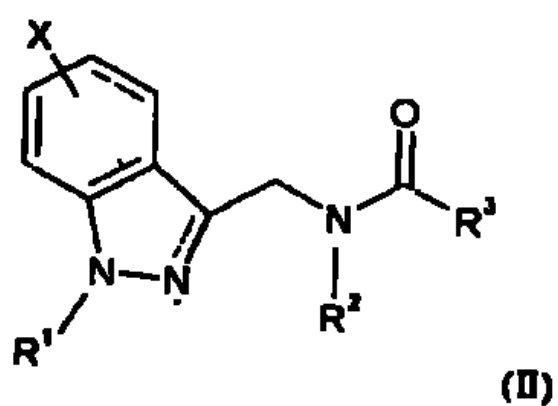
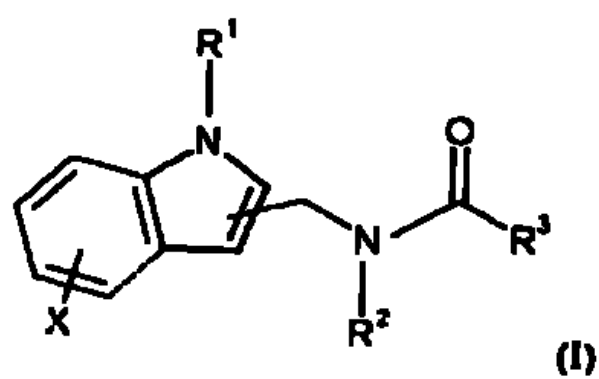
EXAMINADOR TÉCNICO:
202048

Bogotá D. C., 09 de sep

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@alc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

101

101



Folio 106

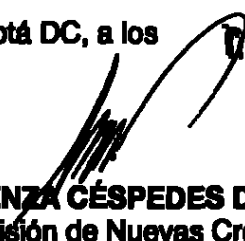
2020
Bogotá DC

Doctor(a)
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-76099
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	1849
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los 17 de mayo de 2020


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

525