



00 93651

**TUD DI
TE DE
CION**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00093651 00000000

Folios: 42

Fecha (AMD): 2000-12-07 16:54:19

Trámite : 002 PATENTES D. 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GLAXO WELLCOME SpA, una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Italia.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Italia

Departamento o Estado Verona

Dirección Vía Alessandro Fleming 2, 37135 Verona, Italia

Ciudad Verona

Teléfono 20 89668000

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad Bogotá, D.C.

Teléfono 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Alessandra Orlandi

Identificación

Dirección Glaxo Wellcome SpA, Vía Alessandro Fleming 2, 37135 Verona, Italia

Ciudad Verona

Teléfono 20 8966 8000

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "DERIVADOS HETEROCICLICOS"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☒
D.486

UNIONISTA ☐

(33) País GB

(32) Fecha 08-12-99

(31) No. Solicitud 9929037.1

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

08 JUN. 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A-61K 31/47

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una nueva sal del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolin carboxílico o un solvato del mismo, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su uso en la terapia y en particularmente su uso como medicina para antagonizar los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☐

El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 16.952 ☒

Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 ☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina: ☐

Copia dela primera solicitud ☐

Traducción oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista: ☐

Copia certificada de la primera solicitud: ☐

Nota: Debe presentarse dentro de los cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud poster

Traducción Simple ☐

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos, planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propietarios según formato ☒

Tarjeta archivo temático según formato ☒

Extracto para publicación según formato ☒

Arte final 12 x 12 cms. y 6x6 cms ☐

Otros Documentos ☐

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería ☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

22

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00093651 00000000 Folios: 43
Fecha (AMD): 2000-12-07 16:54:18
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 73,217
FECHA : NOVIEMBRE 27 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JOSE LLOREDA CAMACHO & COCONSIGNACION		BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3037399	61,614,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

7
4

ANEXO

El documento que acredita la calidad **REPRESENTANTES LEGALES** en Bogotá de los doctores **JOSE LLORED CAMACHO** y/o **ALFONSO LLORED CAMACHO** y/o **JOSE ANTONIO LLORED** 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 encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. **16.952**. 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.


JOSE ANTONIO LLORED
T.P. No. 10.784
Código 231

5
3

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

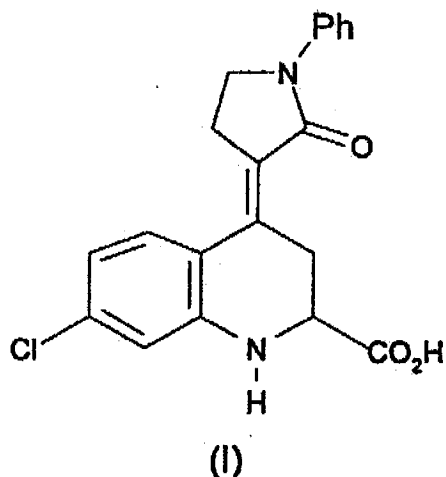
La presente invención se refiere a una nueva sal del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-
5 3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolin carboxílico o un solvato del mismo, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su uso en la terapia y en particularmente su uso como medicina para antagonizar
10 los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA.

Derivados Heterocíclicos

La presente invención se refiere a una nueva sal del enantiómero A de ácido carboxílico de 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolina o un solvato del mismo, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su uso en la terapia y particularmente a su uso como una medicina para antagonizar los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA.

El compuesto de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico de la fórmula (I) es descrito *inter alia* en WO 99/64411 la cual se refiere a sales fisiológicamente aceptables del mismo y más particularmente describe un enantiómero del compuesto de la fórmula (I), el cual es referido en la presente como el enantiómero A y una sal de sodio del mismo.

5



10

El enantiómero A del ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico es un antagonista particularmente potente del complejo del receptor de NMDA y para su uso en la medicina existe la necesidad de que el compuesto sea preparado en una forma adecuada para la facilidad de aislamiento en una preparación a gran escala y para la facilidad de formulación en un producto aceptable para la administración a pacientes. Estos requerimientos no se cumplen convenientemente ya sea por el enantiómero A o la sal de sodio del mismo. 1-metilamina-1-deoxi-β-glucitol

20

Se ha encontrado que la sal de meglumina del enantiómero A se puede preparar y aislar fácilmente adecuada en una forma pura mediante un proceso que es adecuado para el uso a gran escala, y la sal se puede obtener convenientemente con el alto grado de pureza

25

requerido y buena estabilidad y de esta manera cumple con los criterio exactos requeridos en la preparación de las composiciones farmacéuticas para la administración a los pacientes.

5 De esta manera, la presente invención proporciona la sal de meglumina del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico de la fórmula (I) o un solvato (por ejemplo hidrato) del mismo (más
10 adelante referido como el compuesto de la invención).

Particularmente, la invención proporciona la sal de meglumina del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico en una forma cristalina.

15 Más particularmente, de acuerdo con una modalidad, la invención proporciona una forma cristalina de hidrato de la sal de meglumina del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico (más adelante
20 referida como forma 1), caracterizada por el siguiente patrón de difracción de polvo por rayos X expresado como valor 2 Theta (θ).

Angulo 2 θ

4.356	18.641	22.993
11.263	18.725	23.681
11.659	20.546	25.043
12.757	21.362	25.598
12.877	22.234	26.823
13.962	22.379	28.753
15.482	22.801	
17.242	22.921	

De acuerdo con una modalidad adicional de la invención, se proporciona otra forma cristalina de la sal de meglumina del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico (más adelante referida como forma 2) caracterizada por el siguiente patrón de difracción de polvo por rayos X expresado como valor 2 Theta (θ).

10

Angulo 2 θ

5.480	19.553	25.225
8.233	20.505	25.802
10.942	21.939	26.484
15.299	22.787	27.524

16.424	23.154	27.865
16.658	23.381	28.547
19.116	24.194	38.345

El compuesto de la invención se puede obtener en más de una forma cristalina. Se puede entender que la
5 invención incluye todas estas formas o una mezcla de las mismas.

El compuesto de la invención es un antagonista de aminoácidos excitadores. Más particularmente, es un antagonista potente en el sitio de enlace de glicina
10 insensible a la estricnina asociado con el complejo del receptor de NMDA. En sí, es un antagonista potente del complejo del receptor de NMDA. Por lo tanto, este compuesto es útil en el tratamiento o prevención del daño neurotóxico o enfermedades neurodegenerativas. De
15 esta manera, el compuesto es útil para el tratamiento de la lesión neurotóxica la cual sigue de la apoplejía cerebral, apoplejía tromboembólica, apoplejía hemorrágica, isquemia cerebral, vasospasmo cerebral, hipoglicemia, amnesia, hipoxia, anoxia, paro cardíaco
20 por asfixia perinatal. El compuesto de la invención es útil en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas crónicas tales como: enfermedad de

Huntingdon, demencia senil por Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, demencia por múltiples infartos de tipo Acidemia Glutárica, status epilepticus, lesiones contusivas (por ejemplo lesión de la columna vertebral y
5 lesión de la cabeza), infección viral inducida por la neurodegeneración (por ejemplo SIDA, encefalopatías), síndrome de Down, neurodegeneración ocular (por ejemplo glaucoma), epilepsia, esquizofrenia, depresión, migraña o jaqueca, dolores de cabeza o cefalalgias que incluyen
10 dolores de cabeza múltiples y/o dolores de cabeza por tensión, ansiedad, dolor (por ejemplo dolor inflamatorio y dolor neuropático), vejiga neurogénica, síndrome de intestino irritable y/o hiperalgesia o hiperalgia visceral, emesis, disturbios de vejiga irritable,
15 dependencia a los fármacos, que incluyen síntomas de suspensión del alcohol, cocaína, sofníferos, nicotina (por ejemplo, cesación del fumar) benzodiazepinas e inhibición de la tolerancia inducida por compuestos sintéticos similares al opio (es decir morfina).

20 La acción potente y selectiva del compuesto de la invención en el sitio de enlace de glicina insensible a la estriknina presente en el complejo del receptor de NMDA se puede determinar fácilmente utilizando procedimientos de prueba convencionales. De esta manera,
25 la capacidad para la unión en el sitio de enlace de

glicina insensible a la estricnina se determinó utilizando el procedimiento de Kishimoto, H y colaboradores, J Neurochem 1981, 37, 1015-1024. La selectividad de la acción de los compuestos de la invención para el sitio de glicina insensible a la estricnina se confirmó en estudios en otros receptores de aminoácidos excitadores, conocidos, ionotrópicos. De esta manera, se encontró que el compuesto de la invención muestra poco o nada de afinidad por el receptor de ácido caínico (cainato), el receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico o en el sitio de enlace de NMDA.

Se puede encontrar que el compuesto de la invención inhibe las convulsiones inducidas por el NMDA en ratones utilizando el procedimiento de Chiamulera C y colaboradores, Psychopharmacology (1990), 102, 551-552.

La actividad neuroprotectora del compuesto de la invención se puede demostrar en la preparación de la oclusión de la arteria cerebral media en los ratones, utilizando el procedimiento descrito por Chiamulera C. y colaboradores, European Journal of Pharmacology, 216 (1992) pp. 335-336.

La capacidad del compuesto de la invención para aliviar los síntomas de suspensión de la nicotina después de la cesación del fumar se puede demostrar en

pruebas convencionales de recaída inducida por la nicotina utilizando el procedimiento descrito en C. Chiamulera y colaboradores, Arch. Pharmacol., 358, 1998.

La capacidad del compuesto de la invención
5 para inhibir el dolor se puede demostrar en una pantalla analgésica, convencional tal como aquellas descritas por Dubuissou y Dennis, Pain, 1977, 4:161-174; J.J. Bennett y J.K Xue, Pain, 1988, 41, 87-107.

La invención también proporciona el uso del
10 compuesto de la invención para el uso en la terapia y en particular el uso como medicina para antagonizar los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA.

La invención también proporciona el uso del
15 compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para antagonizar los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA.

De acuerdo con un aspecto adicional, la
20 invención también proporciona un método para antagonizar los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA, que comprende administrar una cantidad antagonística del compuesto de la invención a un paciente en necesidad del mismo.

Será apreciado por aquellos expertos en la técnica que la referencia en la presente al tratamiento se extiende a productos profilácticos así como también el tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos.

5 Además será apreciado que la cantidad del compuesto de la invención requerida para el uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la condición que es tratada, la ruta de administración y la edad y la condición del paciente y finalmente estará en la
10 discreción del médico o facultativo que atiende. Sin embargo, las dosificaciones empleadas en general para el tratamiento de un humano adulto típicamente estarán en la gama de 2 a 800 mg por día, dependientes de la ruta de administración.

15 De esta manera, para la administración parenteral, una dosis diaria estará típicamente en la gama de 20-100 mg, en forma preferente 60-80 mg por día. Para la administración oral, una dosis diaria estará típicamente dentro de la gama de 200-800 mg, por ejemplo
20 400-600 mg por día.

 La dosificación deseada se puede presentar convenientemente en una dosificación individual o como dosificaciones divididas, administradas en intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más
25 sub-dosificaciones por día.

Mientras sea posible que, para el uso en la terapia, un compuesto de la invención pueda ser administrado como el producto químico en estado natural, es preferible presentar el ingrediente activo como una
5 formulación farmacéutica.

De esta manera, la invención además proporciona una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de la invención junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables del mismo y,
10 opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El(los) portador(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el recipiente del mismo.

15 Las composiciones de la invención incluyen aquellas en una forma especialmente formulada para la administración oral, bucal, parenteral, por inhalación o insuflación, por implante o rectal.

Las tabletas y las cápsulas para la
20 administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes de enlace, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago o goma de almidón o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa
25 microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio o

sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de papa o glicolato de almidón de sodio, o agentes humectantes
5 tales como lauril sulfato de sodio. Las tabletas se pueden revestir de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas, orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones,
10 emulsiones, jarabes o elíxires, o se pueden presentar como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por
15 ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles, hidrogenadas; agentes emulsificantes, por ejemplo, lecitina, mono-oleato de
20 sorbitan o acacia; vehículos no acuosos (los cuales pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propilenglicol o alcohol etílico; solubilizantes tales como surfactantes por ejemplo
25 polisorbatos u otros agentes tales como ciclodextrinas;

y conservadores, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido ascórbico. Las composiciones también pueden ser formuladas como supositorios, por ejemplo, que contienen bases de supositorio
5 convencionales tales como mantequilla de cacao u otros glicéridos.

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional.

10 La composición de acuerdo con la invención se puede formular para la administración parenteral mediante la inyección o infusión continua. Las formulaciones para la inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria en ampolletas, o en
15 recipientes de dosificaciones múltiples con un conservador adicionado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes para la formulación tales como agentes de
20 suspensión, de estabilización y/o de dispersión. De manera alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, solución estéril, agua libre de pirógenos, antes de su uso.

Para la administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la invención se suministran convencionalmente en la forma de una presentación de rocío en aerosol de paquetes presurizados, con el uso de
5 un impelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros impelentes adecuados, tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases
10 adecuados, o de un nebulizador. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación se puede determinar al proporcionar una válvula para suministrar una cantidad medida.

De manera alternativa, para la administración
15 por inhalación o insuflación, los compuestos de acuerdo con la invención pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y un portador adecuado tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede
20 presentar en la forma de dosificación unitaria en, por ejemplo, cápsulas o cartuchos de por ejemplo, gelatina, o paquetes tipo ampolla de los cuales el polvo puede ser administrado con la ayuda de un inhalador o insuflador.

La composición de acuerdo con la invención
25 también se puede formular como una preparación de

depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante el implante (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante la inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, 5 los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos, adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal 10 escasamente soluble.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener entre 0.1 - 99% del ingrediente activo, convenientemente de 30 - 95% para las tabletas y las cápsulas y 3-50% para las preparaciones líquidas.

15 Un aspecto adicional de la invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de la invención.

De esta manera, en una modalidad un compuesto de la invención se puede preparar mediante el 20 tratamiento de una solución del enantiómero A (I) con meglumina en un solvente adecuado tal como un solvente aprótico (es decir, acetona, tetrahidrofurano) o alcohol tal como etanol.

La invención además proporciona un método para producir el compuesto de la invención en una forma cristalina.

De esta manera, el compuesto de la invención
5 en forma cristalina de hidrato (forma 1) se puede preparar mediante el tratamiento de una solución del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico en etanol con meglumina disuelta en
10 agua. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y en un ambiente libre del compuesto de la invención en la forma cristalina 2.

La forma cristalina 2 se puede obtener mediante la cristalización del compuesto de la invención
15 de una mezcla de agua y un antisolvente orgánico miscible en agua.

Los antisolventes orgánicos miscibles en agua, adecuados para el uso en la cristalización incluyen alcanol (por ejemplo etanol, IMS (etanol/metanol 95/5) o
20 isopropanol), acetona o acetonitrilo.

Un antisolvente orgánico miscible en agua, particularmente conveniente es etanol o acetona.

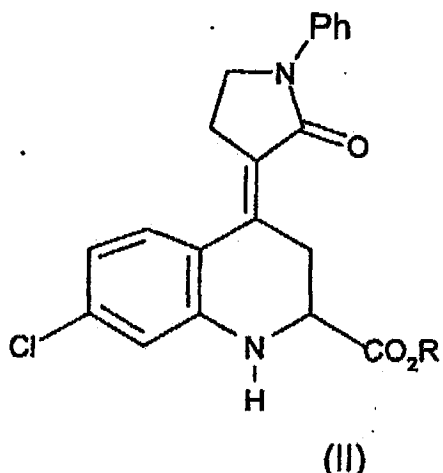
Convenientemente, el proceso de cristalización se lleva a cabo al adicionar el antisolvente a una
25 solución del compuesto de la invención disuelto en agua.

21
21

En una modalidad adicional del proceso, la forma cristalina 2 se puede obtener mediante la cristalización del compuesto de la invención de una mezcla de solventes orgánicos, adecuados. De esta manera, la forma 2 puede ser obtenida mediante la disolución del compuesto de la invención en un solvente orgánico, adecuado (es decir, N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidona) seguida por el tratamiento con un antisolvente orgánico, adecuado tal como alcohol (por ejemplo, etanol, IMS (etanol/metanol 95/5) o isopropanol) o un solvente aprótico (por ejemplo acetona, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, tolueno o acetonitrilo). El proceso se lleva a cabo preferentemente a una temperatura que varía entre 20-45°C.

El enantiómero A del compuesto de la fórmula (I) se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en WO 99/64411 la cual se incorpora por referencia.

En una modalidad preferida, el enantiómero A del compuesto de la fórmula (I) se puede preparar mediante la hidrólisis enzimática, estereoselectiva de los compuestos de la fórmula (II) con esterasa de ácido ferúlico en una forma pura.



10 en donde R es un grupo protector de carboxilo.

El grupo protector de carboxilo adecuado R para el uso en esta reacción incluye alquilo de 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, butilo o grupos arilmetilo tales como bencilo, 15 nitrobencilo o tritilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente aprótico tal como DMSO, tetrahidrofurano en la presencia de un amortiguador acuoso, adecuado (es decir, citrato, amortiguador de fosfato o CaCl_2). Si se requiere, se puede adicionar un 20 agente solubilizante tal como Tween-80 a la mezcla de reacción. En un proceso adicional, la enzima se puede inmovilizar y la reacción se lleva a cabo en solventes orgánicos saturados en agua, esencialmente "puros" tales como éter metil ter-butílico de metilo o alcohol ter- 25 amílico.

La hidrólisis enzimática, estereoselectiva de los compuestos de la fórmula (II) con esterasa de ácido ferúlico en una forma pura es novedosa y representa un aspecto adicional de la invención.

5 La invención también se extiende a la sal de meglumina del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico de la fórmula (I) o un solvato de la misma cuando se prepara a partir del enantiómero A de la
10 fórmula (I) que se ha obtenido mediante la hidrólisis enzimática, estereoselectiva de los compuestos de la fórmula (II) con esterasa de ácido ferúlico en una forma pura.

La meglumina es comercialmente disponible
15 (Aldrich).

En los compuestos intermedios y el Ejemplo, a menos que se establezca de otra manera:

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato de p.f. Gallenkamp y son no corregidos. Todas
20 las temperaturas se refieren a °C. Los espectros de Resonancia Magnética de Protones (RMN-¹H) se registraron a 500 MHz, los cambios químicos se reportaron en campo descendente de ppm (δ) de Me₄Si, utilizado como patrón interno y son asignados como singuletes (s), dobletes
25 (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos

(q) o multipletes (m). La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). DBU = 1,8-diazobicyclo[5,4,0]undec-7-eno.

El patrón de difracción de polvo por rayos X de una forma cristalina del compuesto de la invención se obtuvo al cargar la muestra en el difractómetro (Difractómetro de rayos X Siemens D5005 equipado con goniómetro θ/θ , contador de centelleo y monocromador de grafito. El difractómetro se ajustó con los parámetros instrumentales dados a continuación:

Parámetros instrumentales

RADIACIÓN MONOCROMÁTICA: Cu - 1.54056/1.54439
GAMA DE 2θ : 2° - 40° 2θ
15 VOLTAJE DEL GENERADOR/CORRIENTE: 40kV/50 mA
TAMAÑO DEL INTERVALO: 0.02° 2θ
TIEMPO POR INTERVALO: 2 seg^{-1}
ROTACIÓN: activada
DIVERGENCIA/RANURA ANTIDISPERSIÓN: variable
20 SOPORTE DE LA MUESTRA: cavidad redonda en la placa de poco medio.

El espectro obtenido se analizó utilizando los elementos de programación para la evaluación de datos EVA3.0.

El enantiómero A se refiere a un enantiómero individual cuya estereoquímica pura no fué determinada.

Compuesto Intermedio 1

5 2-(5-cloro-2-yodoanilino)-4-pentenoato de (±)-etilo

A una solución de 2-yodo 4 cloro anilina (9.1 g) en tolueno seco (150 ml) se adicionaron gliosilato de etilo (solución 50% en tolueno, 14.6 ml) y MgSO_4 (2 g) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante la
10 noche. Luego se filtró y se concentró a sequedad bajo alto vacío a 50°C durante 1.5 horas. El aceite color café, resultante se disolvió en diclorometano (150 ml) enfriado a -78°C y se adicionó por medio de una jeringa TiCl_4 (pureza 99.995%, 4 ml). La suspensión se agitó 15
15 minutos a -78°C , luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de ser enfriada nuevamente a -78°C . Luego se adicionó aliltributilestaño (17 ml) y la reacción se dejó proceder durante 1 hora. La solución color negro se vació en 200 ml de acetato de
20 etilo y se lavó primero con una solución saturada de NH_4Cl (2 x 150 ml), luego con agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante la cromatografía en columna (ciclohexano, luego ciclohexano/acetato de etilo

98/2) para dar el compuesto del título (10.4) como un aceite incoloro.

RMN (CDCl_3) δ (ppm) 7.57 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.25 (dd, 1H) 5.24 (dd, 1H),
5 4.83 (d, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.13 (m, 1H), 2.66 (m, 2H),
1.30 (t, 3H).

Compuesto Intermedio 2

2-(5-Cloro-2-yodoanilino)-4-oxobutanoato de ($\pm$)-etilo

10 Una solución del compuesto intermedio 1 (5.2 g) en diclorometano (150 ml) se enfrió a -78°C y se burbujeó ozono a través de ésta hasta que la solución clara llegó a ser color rojo ladrillo. En este punto, el flujo de ozono se interrumpió y la solución se purgó con
15 nitrógeno durante unos cuantos minutos. Se adicionó trifenil fosfina (7.1 g) y la agitación se continuó durante 1.5 horas, sin control de la temperatura. La solución resultante se vació en 200 ml de acetato de etilo y se lavó primero con una solución saturada de
20 NH_4Cl (2 x 150 ml), luego con agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante la cromatografía en columna (ciclohexano/acetato de etilo 80/20) para dar el compuesto del título (2.4 g) como un aceite incoloro.

27
28

RMN¹ (DMSO) δ (ppm) 9.80 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.28 (t, 3H).

5 Compuesto Intermedio 3

ver folios:

2-(5-Cloro-2-yodoanilino)-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)butanoato de ($\pm$)-e-etilo (4a);

127,

124-125,

2-(5-cloro-2-yodoanilino)-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)butanoato de ($\pm$)-Z-etilo (4b)

- 10 A una solución del compuesto intermedio 2 (2.4 g) en acetonitrilo (100 ml) a temperatura ambiente, se adicionaron el compuesto intermedio 3 (3.7 g) y DBU (13 ml) y la agitación se continuó durante la noche a -20°C. La solución cruda se vació en 200 ml de acetato de etilo
- 15 y se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (2 x 150 ml), luego con agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo como una mezcla 4/1 de los compuestos 4a/4b. La purificación mediante la cromatografía en columna
- 20 (ciclohexano/acetato de etilo 80/20) dió los compuestos del título 4a (2.16 g) y el 4b (0.5 g) como aceites incoloros.

28

Compuesto Intermedio 3a

RMN¹ (CDCl₃) δ (ppm) 7.72 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.26 (m, 3H), 3.87 (t, 2H), 2.79 (m, 4H), 1.30 (t, 3H)

Compuesto Intermedio 3b

RMN¹ (CDCl₃) δ (ppm) 7.69 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.2-3.6 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.26 (t, 3H)

Compuesto Intermedio 4

7-Cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidinilideno)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxilato de (±)-etilo

A una solución del compuesto intermedio 3b (370 g) en tolueno (5.2 litros), se adicionaron trietilamina (248 ml), trifenilfosfina (7.4 g) y PdCl₂ (2.52 g). La solución resultante se calentó a 100°C y se agitó durante 2 horas. La suspensión se enfrió a 20-25°C y se adicionó tolueno (2.6 ml).

La mezcla de reacción se lavó con NH₄Cl 8% (3 x 5.2 litros) y agua (5.2 litros). La capa orgánica se filtró sobre una almohadilla de celite y se lavó con tolueno (1 litro); luego se destiló bajo vacío (T=50°C;

21
29

P=60mBar) para alcanzar 6.3 litros. Después del enfriamiento a T=20-25°C, se vertió a gotas isooctano (5.2 litros) durante 30 minutos. El producto precipitado se agitó durante 2 horas 30 minutos luego se filtró y se lavó con una mezcla de tolueno/isooctano 1/1 (1.85 litros). El sólido color amarillo se secó al vacío a T=40°C durante 18 horas para obtener el compuesto del título como un sólido color amarillo (210 g).

p.f. 160-162°C

10 RMN¹ (DMSO): 7.72 (m, 2H); 7.39 (m, 2H); 7.20 (d, 2H); 7.15 (m, 2H); 6.96 (dd, 1H); 6.74 (d, 1H); 6.57 (dd, 1H); 4.29 (dd, 1H); 4.21 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.93 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 3.69 (m, 1H); 3.20 (m, 1H). 2.92 (m, 2H); 2.92 (m, 2H); 0.93 (t, 3H).

15

Ejemplo 1

Sal de (-)Meglumina del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico (forma 2)

20 Método A

Se suspendieron 16.5 g de Lipase Amano AP12 (lipasa *Apergillus niger*) en 360 ml de amortiguador de citrato 0.1M (pH=3) en un recipiente agitado a 15°C. Se disolvieron 27.5 g del compuesto intermedio 4 en 190 ml

de sulfóxido de dimetilo a 20°C y esta solución se adicionó en el recipiente bajo agitación vigorosa.

La mezcla se agitó a 37°C durante 24 horas y se adicionaron 27.5 g de adyuvante del filtro (Dicalite) a la mezcla de reacción la cual luego se enfrió a 20°C. Después de la adición de 275 ml de ácido clorhídrico acuoso 0.2M, la mezcla se enfrió a +6°C y luego se filtró. La torta del filtro se lavó con 140 ml de ácido clorhídrico acuoso 0.2M y 140 ml de agua antes de ser
10 secada. La torta del filtro seca, de este modo obtenida (55 g) se extrajo a 20°C con 660 ml de acetona, luego se filtró completamente lavando con 220 ml de acetona. Al producto filtrado se adicionaron 33 ml de una solución acuosa de meglumina (0.2 g/ml). La suspensión de este
15 modo obtenida se digirió y el sólido se filtró y se lavó con 275 ml de acetona. Después del secado, el compuesto del título crudo se obtuvo como un sólido color amarillo (16.2 g). Luego se disolvieron 4 g de este compuesto crudo en 10 ml de agua mediante el calentamiento a 50°C,
20 luego se adicionaron 110 ml de EtOH. Después de la digestión a 20°C el sólido se filtró y se secó para obtener el compuesto del título purificado como un sólido color amarillo (3.75 g), p.f. 186°C.

El compuesto del título (5 mg) se disolvió en
25 1 ml de una mezcla de D₂O/DMSO 95/5.

31

RMN-¹H (D₂O/DMSO 95/5) δ (ppm) 7.44 (2H, d), 7.37 (2H, t), 7.19 (1H, t), 7.16 (1H, d), 6.66 (1H, d), 6.58 (1H, dd), 3.96 (1H, m), 3.78-3.50 (8H, m), 3.46 (1H, dd), 3.99 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 3.05 (1H, d), 3.02 (2H, m), 2.64 (3H, s).

[α]_D= -321.7; λ=598 nm; 20°C conc mg/ml solvente 0.12%=metanol.

Método B

10 A un amortiguador de citrato de sodio 0.1 M calentado a 35°C obtenido al mezclar una solución acuosa 0.1M (412 ml) de ácido cítrico y una solución acuosa 0.1M (196 ml) de hidrato de citrato trisódico en un reactor con camisa, se adicionaron una solución acuosa
15 (Conc = 40 mg/ml) de la esterasa de ácido ferúlico de enzima (19.6 ml) y sulfóxido de dimetilo (98 ml). A la solución resultante, se adicionó una solución del compuesto intermedio 4 (49 g) en sulfóxido de dimetilo (270 ml). Luego la mezcla se agitó a 37-38°C durante 24
20 horas. Después del enfriamiento a 20°C, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con 2-butanona (1470 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio 6% (2 x 980 ml) y una solución acuosa de cloruro de sodio 25% (392 ml) luego, después de la
25 adición de 2-butanona adicional (490 ml), el solvente se

destiló completamente a presión atmosférica a un volumen de 200 ml residual. Luego se adicionó acetona (1323 ml) a la mezcla y se vertió a gotas una solución acuosa de meglumina 20% (60 ml) en la mezcla. La suspensión
5 resultante se agitó durante 1 hora, luego se filtró, se lavó con acetona (490 ml) y se secó a 40°C bajo vacío durante aproximadamente 16 horas para obtener el compuesto del título, crudo como un sólido color amarillo (26.9 g). Se disolvieron 28.6 g del compuesto
10 de título crudo con agua (107,2ml) a 55°C y después de la filtración se enfrió a 45°C. Luego se vertió a gotas acetona (268 ml) bajo agitación y la mezcla se sembró con el compuesto del título. Además, luego se adicionó acetona (402 ml) y la suspensión espesa resultante se
15 agitó a 20°C durante 1 hora y a 2°C durante 2 horas y luego el sólido se filtró, se lavó con acetona (134 ml) y se secó bajo vacío a 40°C durante aproximadamente 16 horas para obtener el compuesto del título (23 g), p.f. 185-187°C.

Tabla 1

El patrón de difracción de polvo
por rayos X del producto del Ejemplo 1 en
términos de espaciamentos 'd' es como sigue

Angulo ($^{\circ}2\theta$)	valor d (Å)
5.480	16.114
8.233	10.731
10.942	8.079
15.299	5.787
16.424	5.393
16.658	5.317
19.116	4.639
19.553	4.536
20.505	4.328
21.939	4.048
22.787	3.899
23.154	3.838
23.381	3.801
24.194	3.676
25.225	3.528
25.802	3.450
26.484	3.363
27.524	3.238
27.865	3.199

28.547	3.124
38.345	2.346

Ejemplo 2

Sal de (-)meoglumina del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-

5 2-quinolincarboxílico (forma 1)

El 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxilato de (-)-sodio (2.5 g) se suspendió en acetato de etilo (75 ml) y se extrajo con HCl acuoso
10 1.5N (25 ml). La capa orgánica se evaporó a sequedad para obtener el ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolin-2-carboxílico como una espuma color blanco (2.3 g) que se disolvió en etanol (69 ml) a 23°C bajo nitrógeno y luego
15 se adicionó una solución de meglumina (1.25 g) en agua (5.3) en 20 minutos. La suspensión se agitó a 23°C bajo nitrógeno durante 24 horas. El sólido se filtró y se secó a 40°C durante 20 horas (3.0 g), p.f. 112°C.

RMN-¹H (D₂O/DMSO 95/5) δ (ppm) 7.73 (2H, d), 7.38 (2H, t), 7.15 (1H, d), 7.13 (1H, t), 6.77 (1H, d), 6.45 (1H, dd), 6.40 (1H, s amplio), 4.10 (1H, m amplio), 3.79 (3H, m), 3.64 (1H, dd), 3.60 (1H, m amplio), 3.55 (1H, dd), 3.47 (1H, m), 3.40 (1H, d). 3.38 (1H, t), 3.16 (1H, m),

2.98 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.70 (1H, m amplio), 2.42 (3H, s).

Los datos de difracción de polvo por rayos X se reportan en la Tabla 2.

5

Tabla 2

El patrón de difracción de polvo por rayos X del producto del Ejemplo 2 en términos de espaciamentos 'd' es como sigue

Angulo ($^{\circ}2\theta$)	valor d (Å)
4.356	20.270
11.263	7.849
11.659	7.584
12.757	6.934
12.877	6.869
13.962	6.337
15.482	5.719
17.242	5.139
18.641	4.756
18.725	4.735
20.546	4.319
21.362	4.156
22.234	3.995
22.379	3.969

22.801	3.897
22.921	3.877
22.993	3.865
23.681	3.754
25.043	3.553
25.598	3.477
26.823	3.321
28.753	3.102

Ejemplos de Farmacia

A. Cápsulas/Tabletas

Ingrediente activo	20.0 mg
Almidón 1500	32.5 mg
Celulosa microcristalina	200.0 mg
Croscarmelosa de sodio	6.0 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg

5

El ingrediente activo se mezcla con los otros excipientes. La mezcla se puede utilizar para rellenar cápsulas de gelatina o se puede comprimir para formar tabletas utilizando troqueles apropiados. Las tabletas se pueden revestir utilizando técnicas y revestimientos convencionales.

10

37
37B. Tabletas

Ingrediente activo	20.0 mg
Sorbitol	200.0 mg
Celulosa microcristalina	70.0 mg
Povidona	25.0 mg
Croscarmelosa de sodio	6.0 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg

- 5 El ingrediente activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y parte del sodio croscarmeloso. La mezcla se granula con povidona después de dispersar en un solvente adecuado (es decir agua). El material gránulo, después del secado y la pulverización,
- 10 se mezcla con los excipientes restantes. La mezcla se puede comprimir utilizando troqueles apropiados y las tabletas se revisten utilizando técnicas y revestimientos convencionales.

15 C. Bolos

Ingrediente activo	0.1-32 mg/ml
Trometamol	1.0-5.0 mg/ml
Agua para inyección c.s. para	1 ml

La formulación se puede empaquetar en ampolletas de vidrio o frasquitos y jeringas con un embolo de caucho y una sello exterior de plástico/metal (frasquitos únicamente).

5

D. Infusión

Ingrediente activo	0.01-3.2 mg/ml
Trometamol	0.2-1.0 mg/ml
Dextrosa para inyección 5%	
c.s. para	100 ml

La formulación se puede empaquetar en frasquitos de vidrio o bolsas de plástico.

10

No se han observado efectos desfavorables cuando el compuesto de la invención ha sido administrado a ratones en las dosificaciones farmacológicas, activas.

39
39REIVINDICACIONES

1. La sal de meglumina del enantiómero A caracterizada porque es de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico.

2. Una forma cristalina del compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

10

3. La forma cristalina descrita en el Ejemplo 1.

4. Un procedimiento para la preparación del compuesto reclamado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende mezclar el enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico con meglumina en un solvente adecuado.

20

5. Un procedimiento para la preparación de una forma cristalina de conformidad con la reivindicación 2 o 3, caracterizado porque comprende cristalizar la sal de meglumina de una mezcla de agua y

25

un solvente orgánico miscible en agua o de una mezcla de solventes adecuados.

6. Una composición farmacéutica caracterizada
5 porque comprende un compuesto reclamado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para mezclar con uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

7. El uso de un compuesto de conformidad con
10 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como medicina para antagonizar los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA.

REQUISITOS MINIMOS PARA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00093651 00000000 Folios: 43
Fecha (AMD): 2000-12-07 16:54:10
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente (1)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas

[+]
[+ (1)]
[+ (6)]
[no]
[+ (2)]

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. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____



48-42

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-93651.

Fecha: 7 de Marzo del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 23 de septiembre de 1996,
del folio 87.653 al folio 87.658 del
libro de Protocolo N° 302, obra el
documento N° 16952 conferido por
GLAXO WELLCOME S.p.A.

 domiciliado(a) en Verona - Italia

 al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o
ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO
LLOREDA

 .
Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado .

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, DC

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

REFERENCIA:	Radicación No.	00-93651
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0636
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el Inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) 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 artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

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

15 MAR. 2001

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

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia