



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social

ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT

No de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ALEMANIA

Departamento o Estado

Ciudad

01277 DRESDEN

Dirección

An der Pikardie 10

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

DRA MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Dirección

CARRERA 9 No 93-09, BOGOTA - COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

(VER ANEXO No 1) (Fol 3)

Dirección y Domicilio

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

" DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACIDO N-BENCIL-INDOL

-3-IL-GLIOXILICO CON EFECTO ANTITUMORAL"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI

☒

NO

☐

(33) País

DE

(32) Fecha

23/12/99

(31) No Solicitud

199 62 300 7

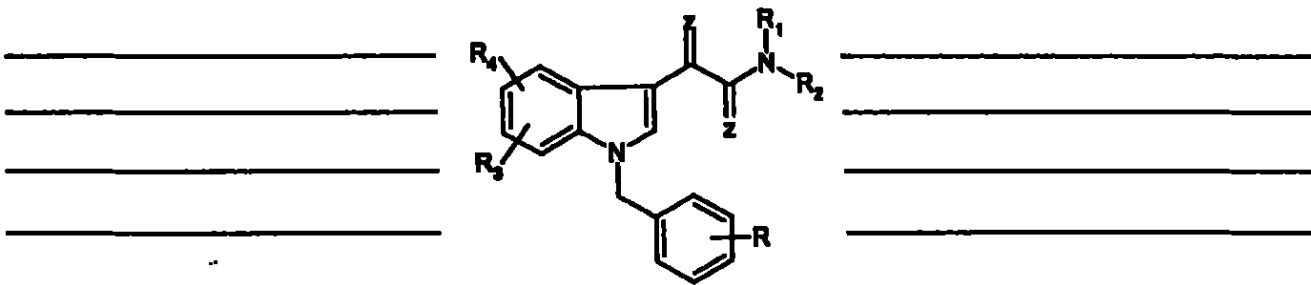
SE REIVINDICA EXPRESAMENTE LA PRIORIDAD DERIVADA DE ESTA SOLICITUD, DE CONFORMIDAD CON EL ART 4°
DEL CONVENIO DE PARIS, VIGENTE EN LA LEY 178 DEL 28 DE DICIEMBRE DE 1994

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/4045

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos derivados sustituidos del ácido N - bencil - Indol - 3 - II - glixílico de la fórmula que figura a continuación y su utilización para el tratamiento de afecciones tumorales



Además, son objeto de la invención sus sales de adición de ácidos de tolerancia fisiológica y, siempre que sea posible, sus N - óxidos. Además, la invención se refiere a los preparados farmacéuticos con un contenido de por lo menos uno de los compuestos de la fórmula antes mencionada o sus sales o N - óxidos con ácidos inorgánicos u orgánicos de tolerancia fisiológica y, llegado el caso, vehículos y / o diluyentes o excipientes de aplicación farmacéutica, así como a las formas de aplicación de los compuestos de la fórmula antes mencionada con un contenido de por lo menos uno de los compuestos de esta fórmula o sus sales en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones para infusión o ampollas, supositorios, emplastros, preparados en polvo de aplicación inhalatoria, suspensiones, cremas y ungüentos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o menación de su protocolización ante la S.I.C.	☒
Recibo de la tasa respectiva	\$ 608.000.00 ☒
Si reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	☐
Traducción oficial	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para resumen o para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms	☐

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

Mona Maria Cordero
FIRMA DEL APODERADO

22 DIC. 2000
CC.39 '779.654 Usaquén

T.P.A No. 70819 del Consejo
Superior de la Judicatura

ANEXO No. 1**INVENTORES****1. Dr. Eckhard Gunther** ✓ ✓**Wingertstras. 176,
63477 Maintal
ALEMANIA****2. Dr. Peter EMIG** ✓ ✓**Ludwig Erhard-Strasse 22
63486 BRUCHKOBEL
ALEMANIA****3. Dr. Dietmar REICHERT** ✓**Elsavastrasse 79,
63863 ESCHAU
ALEMANIA****4. Prof. Guillaume LE BAUT** ✓ ✓**5 rue de la Baugerie,
44230 Saint Sebastien/Loire
FRANCIA****5. Dr. Bernd Nickel** ✓ ✓**Alleestrasse 35, 64367 Muhlthal
ALEMANIA****6. Dr. Gerald Bacher** ✓ ✓**Sophienstrasse 7,
69115 Heidelberg
ALEMANIA**

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Re.: PODER conferido por la sociedad ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT

Yo, XIMENA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, el poder que me confirió la sociedad ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT, en Febrero 1, 2000 en Frankfurt - ALEMANIA debidamente legalizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores el día 16 de . Marzo del 2000 bajo el No. 031280 , con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de patente de invención titulada :
" DERIVADOS SUSTITUTOS DEL ACIDO N-BENCIL-INDOL-3-IL-GLIOXILICO CON EFECTO ANTITUMORAL ".

Del Señor Jefe,

Acepto :



Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. 39.773.330 de Usaquén
T.P.A. No. 58.236 de Del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480



Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70819 del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480

Santafé de Bogotá,

**DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL**
(Art. 1ro. del decreto 72 92 de 1988)

Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Circuito de esta
ciudad compareció el Sr. Vincent Castellano
A. Sordano.

quien Exhibió la cédula de identidad número 39223 330
expedida en Yaguajay y el título profesional
número 58.236 del C.S.J. con
el presente documento dirigió a Super
y declaró que la firma que aparece en el es suya.

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE
12 OCT 2000
Santa Fé de Bogotá D.C.



**DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL**
(Art. 1ro. del decreto 72 92 de 1988)

Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Circuito de esta
ciudad compareció el Sr. Alfonso Castellano
A. Sordano.

quien Exhibió la cédula de identidad número 39.729.650
expedida en Yaguajay y el título profesional
número 70.819 del C.S.J. con
el presente documento dirigió a Super Ind
y declaró que la firma que aparece en el es suya.

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE
12 OCT 2000
Santa Fé de Bogotá D.C.

AUTORIZO LA ANTERIOR



PODER

El (los) suscrito (s) en representación de
ASTA Medica Aktiengesellschaft

Domiciliado (s) en An der Pikardie 10
01277 Dresden
ALEMANIA

Nombre (s) por el presente: Ximena Castellanos A. y/o
Margarita Castellanos A.

Con oficinas en Carrera 9 No. 93-09,
Bogotá - COLOMBIA

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin
autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera
autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo
judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de
marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de
origen; depósito de nombres y emblemas comerciales; su renovación prórroga,
inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el
registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de Registros
Sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas
cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-
administrativos que promuevamos o se nos promuevan, pudiendo en todas las
actos y gestiones arriba determinados sustituir este mandato, transigir, desistír,
reclár, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales
extrajudiciales.

Dado y firmado hoy Febrero 1 - 2000

En Frankfurt

Por ASTA Medica Aktiengesellschaft

(El notario debe certificar al dorso)
(Se necesita legalización consular)

POWER OF ATTORNEY

I (We) the undersigned
ASTA Medica Aktiengesellschaft

Of An der Pikardie 10
01277 Dresden
Germany

Hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A.
MARGARITTA CASTELLANOS A.

Attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09
Bogotá - Colombia

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we
authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons,
specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning
the following:

a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks, service,
collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of
commercial names and emblems; its renewal, extension, recordal of assignments,
change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of
licenses of use of the above rights; b) For the obtention of Sanitary Registrations;
c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses;
and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights;
actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters
they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive,
renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court.

Given and signed this February 2000

In Frankfurt

By ASTA Medica Aktiengesellschaft

ppa.

Kromp

ppa.

Leonhard

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

Esta copia es válida con el
original solo si se
vota. Santa Fe de Bogotá
22 DIC 2000
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO GUARDIA Y JUNG

6

Nummer 474 der Urkundenrolle für 2000

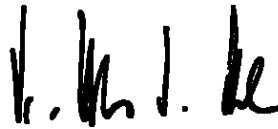
Die vorstehenden, vor mir anerkannten Unterschriften, gefertigt durch

1. Herrn Hans-Jürgen Kromp,
2. Herrn Norbert Leonhard,
beide geschäftsansässig: Weismüllerstraße 45,
60314 Frankfurt am Main,
- beide von Person bekannt -,

werden hiermit beglaubigt. Die Frage des Notars nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG wurde verneint.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsregisterauszuges der ASTA Medica Aktiengesellschaft des Amtsgerichts Dresden, HRB 7131, vom 20. Januar 2000, daß die Herren Kromp und Leonhard als Prokuristen eingetragen und zur gemeinsamen Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Frankfurt am Main, den 8. Februar 2000



Notar

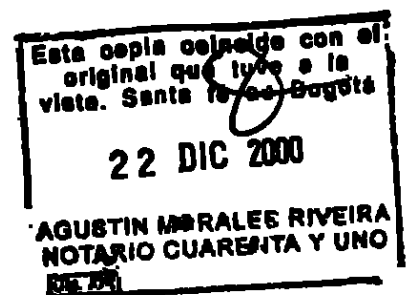
Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,00

5/20 Gebühr §§ 141, 32, 45/1 KostO	DM	20,00
Gebühr § 150 I KostO	DM	25,00
16 % Mehrwertsteuer § 151a KostO	DM	7,20
	<u>DM</u>	<u>52,20</u>



Notar





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5883050 • Fax: 49-69-5882080

3373 -
1108

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa ASTA Medica Aktiengesellschaft con sede en Dresden, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Hans-Jürgen Kromp y Norbert Leonhard, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario señor Dr. Klaus D. Hartmann, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Febrero 22, 2000

MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPAÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

RECIBO ASOCIACION DEL TEXTO
2000 MAR 15
Jefe de LEGALIZACIONES
SECRETARIA D.C.

Esta copia coincide con el
original que tuve a la
vista. Santa Fe de Bogotá
22 DIC 2000
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO
E/678

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del PODER que ASTA Medica Aktiengesellschaft domiciliada en Dresden, Alemania, otorga a Ximena Castellanos A. y/o Margarita Castellanos A.

Registro Notarial Número 474 para el año 2000

Se autentican las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en mi presencia como propias por

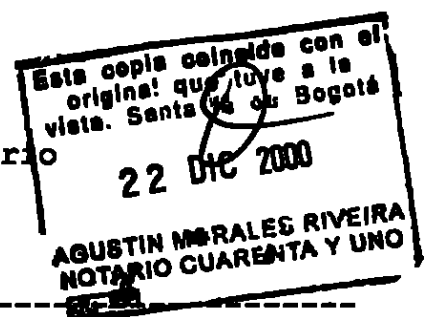
1. Señor Hans-Jürgen Kromp
2. Señor Norbert Leonhard,
ambos con domicilio comercial: Weismüllerstraße 45,
60314 Frankfurt am Main, y conocidos personalmente
por el suscrito Notario.

La pregunta del Notario acerca de una participación previa en una de las situaciones descritas en el Artículo 3 inciso 1 numeral 7 de la Ley de Notarización fue contestada negativamente. Al mismo tiempo, luego de revisar el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 7131 del Juzgado Municipal de Dresden correspondiente a la compañía ASTA Medica Aktiengesellschaft fechado el 20 de Enero del 2000, certifico que los Señores Kromp y Leonhard están registrados como Apoderados y se encuentran autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía.

Frankfurt am Main, 8 de Febrero del 2000

Dr. Klaus D. Hartmann, Notario
(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en la 2ª página) -----



Nota de gastos:

Valor del negocio: DM 10.000,--

5/20 Impuesto Artículos 141, 32, 45/1 Disp. Imp.	DM 20,00
Impuesto Artículo 150 Disp. Impuestos	DM 25,00
16% I.V.A. Artículo 151a Disp. Impuestos	DM 7,20
Total:	DM 52,20

Dr. Klaus D. Hartmann, Notario (firma)

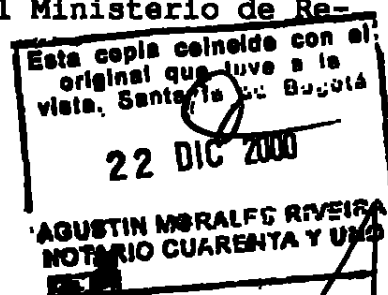
Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Klaus D. Hartmann y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 9.2.2000

Schlitz, Presidente del Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del alemán fue legalizado
bajo el No. 135513 el día 15 de Marzo del 2000 en
la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores



ASke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 8433 Minjusticia

PATENTS

CESION PODER

El (los) suscritor (s) Dr. Eckhard Günther,
Dr. Peter Emig y Dr. Bernd Nickel

En consideración al pago de la suma de _____

(\$10.-), que he (mos) recibido, por el presente
Documento cede (cedemos) a _____
ASTA Medica AG

compañía constituida de conformidad con las leyes de
Alemania

Con oficinas en An der Pikardie 10
D-01277 Dresden, Alemania

los derechos y títulos sobre la invención denominada
"DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACIDO N-BENCIL
INDOL-3-IL-GLIOXILICO CON EFECTO ANTI-
TUMORAL"

CESIONARIO firma también el presente y declara que
apta dicha cesión y que confiere poder especial pero
pleno y suficiente cuanto en derecho se requiere a:

Ximena Castellanos y/o Margarita
Castellanos

Domiciliados (as) en Carrera 9 No. 93-09
Bogotá, Colombia

que conjunta o separadamente gestionen ante las
competentes Oficinas o Autoridades Nacionales de
Colombia la obtención del correspondiente certificado de
patente para dicha invención.

Los apoderados mencionados podrán realizar todos los
actos necesarios o convenientes para los fines indicados y
para este fin autorizamos a dichos apoderados para que
representen ante cualesquiera autoridades o personas
competentes en órdenes administrativo, contencioso-administrativo y
judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y
acciones: a) obtención de patentes de invención, diseños
industriales y modelos de utilidad; su prórroga, inscripción
de su traspaso y cambio de nombre o domicilio,
cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de
esos derechos; b) obtención de Registros Sanitarios; c)
acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas
cautelares y en general los juicios civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos que
se promuevan o se nos promuevan pudiendo en todos los
casos y gestiones arriba determinadas sustituir este mandato,
firmar, desistír, recibir, cancelar, renunciar, aceptar
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales.

Dado y firmado hoy Octubre 31, 2000

en _____

Dr. Eckhard Günther

Dr. Peter Emig

Inventors

Dr. Bernd Nickel

ASTA Medica AG
ppa. _____

Hans-Jürg en Kromp

Assignee

ppa. N. Leonhard
Norbert Leonhard

ASSIGNMENT AND POWER OF ATTORNEY

The undersigned Dr. Eckhard Günther,
Dr. Peter Emig, Dr. Bernd Nickel

In consideration of the sum of _____

(_____), the receipt of which is hereby acknowledged,
by these presents do sell, assign and transfer unto
ASTA Medica AG

A corporation organized under the laws of _____
Germany

Having a place of business at ASTA Medica AG
An der Pikardie 10, D-01277 Dresden, Germany

All rights and title to the invention related to
Substituierte N-Benzyl-Indol-3-yl-glyoxylsäure-Derivate mit
Antitumorwirkung

THE ASSIGNEE signs these presents and declares that
accepts the aforesaid assignment and that grants
special power of attorney, full and sufficient as required
by law, to Ximena Castellanos A. and/or
Margarita Castellanos A.

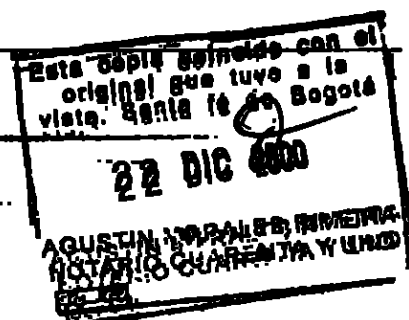
Domiciled in Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - Colombia

To represent the company, jointly or separately, before the
competent National Offices and Authorities of Colombia to
apply for and obtain the corresponding letters Patent for
said invention.

The said attorneys shall be empowered to take all steps
that might be convenient or necessary for the purpose
above stated, for which purpose we authorize said
attorneys to represent us before any authorities or persons,
specially those administrative, administrative contentious
and judicial, in all matters concerning the following: a)
obtainment of patents, utility models and industrial designs;
its extension, recordal of assignments, change of name or
domicile, voluntary cancellation; and the registration of
licenses of use of the above rights; b) obtention of Sanitary
Registrations; c) actions of opposition, cancellation, nullity,
infringement, granting of licenses; and in general the civil,
criminal and administrative suits relating to those rights;
actions and suits instituted by us or against us; and that in
all the above matters they may substitute this Power of
Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce,
accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out
of Court.

Given and signed this _____

In _____



Nummer 3021 der Urkundenrolle für 2000

Die vorstehenden, vor mir anerkannten Unterschriften, gefertigt durch

1. Herrn Hans-Jürgen Kromp,
2. Herrn Norbert Leonhard,
beide geschäftsansässig: Weismüllerstraße 45,
60314 Frankfurt am Main,
- beide von Person bekannt -,

werden hiermit beglaubigt. Die Frage des Notars nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG wurde verneint.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsregistrauszuges der ASTA Medica Aktiengesellschaft des Amtsgerichts Dresden, HRB 7131, vom 10.10.2000, daß die Herren Kromp und Leonhard als Prokuristen eingetragen und zur gemeinsamen Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Frankfurt am Main, den 31. Oktober 2000

V. W. I. he,

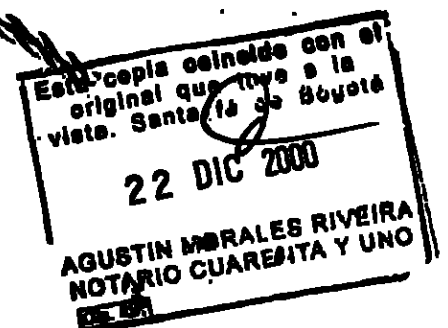
Notar

Kostenberechnung
Geschäftswert: DM 20.000,00

5/20 Gebühr §§ 141, 32, 45/1 KostO	DM	20,00
Gebühr § 150 I KostO	DM	25,00
16 % Mehrwertsteuer § 151a KostO	DM	7,20
	DM	<u>52,20</u>

hl

Notar



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
.....~~Notar~~ Dr. Hartmann.....
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

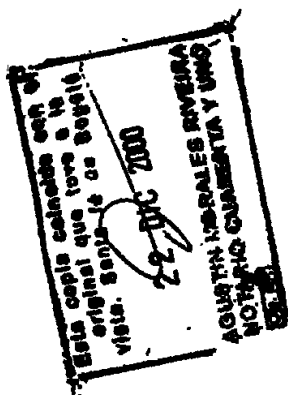
Frankfurt am Main, den 17. 11. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung




Schlitz



Nummer 3147 der Urkundenrolle für 2000

Die vorstehenden, vor mir anerkannten Unterschriften, gefertigt durch

1. Herrn Dr. Eckhard Günther,
2. Herrn Dr. Peter Eimig
3. Herrn Dr. Bernd Nickel,

alle geschäftsansässig: Weismüllerstraße 45,
60314 Frankfurt am Main,
- von Person bekannt -,

werden hiermit beglaubigt. Die Frage des Notars nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG wurde verneint.

Frankfurt am Main, den 14. November 2000

[Handwritten signature]

Notar

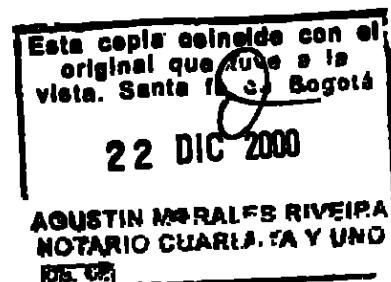
Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,00

5/20 Gebühr §§ 141, 32, 45/1 KostO
16 % Mehrwertsteuer § 151a KostO

DM	20,00
DM	3,20
<u>DM</u>	<u>23,20</u>

[Handwritten signature]
Notar



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Hartmann
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels wird hiernit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

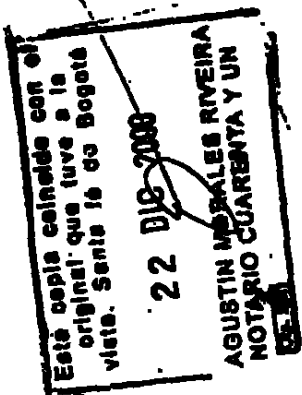
Frankfurt am Main, den 01. 11. 00



DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung

147
Schichor





EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, CERTIFICA:

que el(la) señor(a) Schli que autoriza el presente documento, ejercía en la fecha allí expresada las funciones de funcionario(a) de (la) (del) Tribunal Regional de Frankfurt (Rhein)

y la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales. No se asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Fecha: 29. Nov. 2000

Marcela Rodríguez U.
MARCELA RODRIGUEZ
Vice-Cónsul de Colombia

DERECHOS CANCELADOS CON RECIBO N° 5430	
IMPUESTO DE TIMBRE:	US\$ Diez
FONDO ROTATORIO:	US\$ quince

Esta copia es idéntica con el original que tuve a la vista. Santa Fe de Bogotá
22 DIC 2000
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO
DE AÑOS

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista. Santa fe de Bogota
22 DIC 2000
AGUSTIN INFANTE RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 DEC 21 P 11:33

581113
Agustín Infante Rivera
CUYA FIRMA ADECUA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5983050 * Fax: 49-69-5982080

3767

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schichor ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa ASTA Medica Aktiengesellschaft con sede en Dresden es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

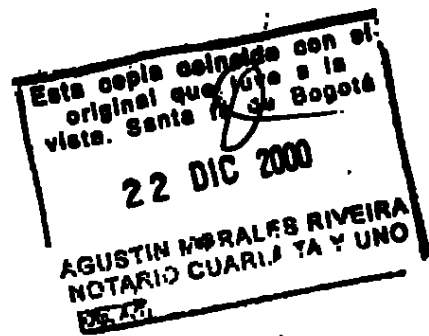
Que los señores Hans-Jürgen Kromp y Norbert Leonhard, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario señor Dr. Klaus D. Hartmann, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Noviembre 29, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



Este copia delmelo con el
original que tuvo Bogota
viata. 22 DEC 2000
AGUSTIN BORRALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO
DE 2000

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

5 6 11 1
Carlos de Padua
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2000 DEC 21 11:33
[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



14
15

Traducción oficial del alemán de las autenticaciones y legalizaciones de firmas del documento de CESION PODER mediante el cual la compañía ASTA Medica AG domiciliada en Dresden, República Federal de Alemania, otorga poder a Ximena Castellanos A. y/o Margarita Castellanos A.

Registro Notarial Número 3021 para el año 2000

Por medio de este documento autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en mi presencia como propias por

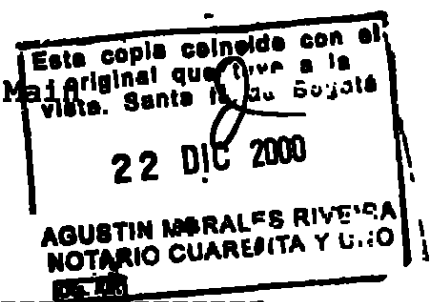
1. Señor Hans-Jürgen Kromp,
2. Señor Norbert Leonhard,

ambos con domicilio comercial: Weismüllerstraße 45, 60314 Frankfurt am Main, y conocidos personalmente por el suscrito Notario. La pregunta del Notario respecto a una participación previa en una de las situaciones descritas en el Artículo 3 inciso 1 No. 7 de la Ley de Notarización fue contestada negativamente por los firmantes.

Al mismo tiempo, después de revisar el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 7131 del Juzgado Municipal de Dresden correspondiente a la compañía ASTA Medica AG, fechado el 10.10.2000, certifico que los Señores Kromp y Leonhard se encuentran registrados como Apoderados y están autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía.

Frankfurt am Main, 31 de Octubre del 2000

Dr. Hartmann, Notario en Frankfurt am Main
(Firma y Sello Oficial)



----- (continúa en la 2ª página) -----

Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

5/20 Impuesto Art. 141, 32, 45/1 Disp. Impuestos	DM 20,00
Impuesto Art. 150 I Disposición de Impuestos	DM 25,00
16% I. V. A. Art. 151a Disposición de Impuestos	DM 7,20
Total:	DM 52,20

Dr. Hartmann, Notario en Frankfurt am Main
(Firma)

Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hartmann en Frankfurt am Main y se confirma también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

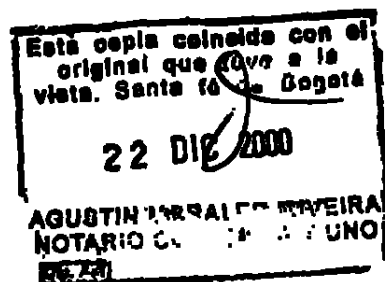
Frankfurt am Main, 01.11.2000

EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL

En representación: Schichor

(Firma y Sello Oficial)

-----<continúa en la 3ª página>-----



Registro Notarial 3147 para el año 2000

Por medio de este documento autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en mi presencia como propias por

1. Señor Dr. Eckhard Günther,
2. Señor Dr. Peter Eimig,
3. Señor Dr. Bernd Nickel,

todos ellos con domicilio de negocios: Weismüllerstraße 45, 60314 Frankfurt am Main, y conocidos personalmente por el suscrito Notario. La pregunta del Notario acerca de una participación previa en una de las situaciones descritas en el Artículo 3 inciso 1 No. 7 de la Ley de Notarización fue contestada negativamente por los firmantes.

Frankfurt am Main, 14 de Noviembre del 2000

Dr. Hartmann, Notario en Frankfurt am Main
(Firma y Sello Oficial)

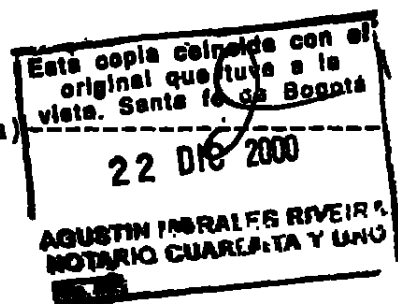
Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

5/20 Impuesto Art. 141, 32, 45/1 Disp. Impuestos	DM 20,00
16% I. V. A. Art. 151a Disposición de Impuestos	DM 3,20
Total:	DM 23,20

Dr. Hartmann, Notario en Frankfurt am Main
(Firma)

----- (continúa en la 4ª página)



Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hartmann en Frankfurt am Main y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

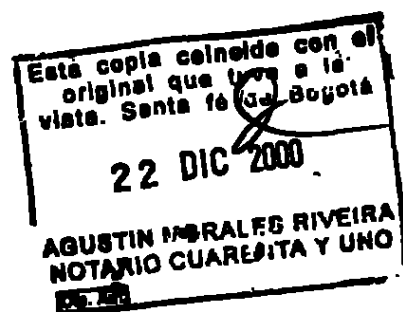
Frankfurt am Main, 17.11.2000

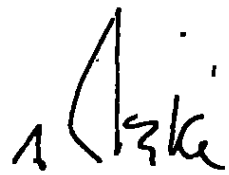
EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL

En representación: Schlitz

(Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 581116 y bajo el No. 581117 el día 21 de Diciembre en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.




ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

18
19

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE LA

PATENTE DE INVENCION

SOBRE

**" DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ÁCIDO N-
BENCIL-INDOL-3-IL-GLIOXÍLICO CON EFECTO
ANTITUMORAL "**

PRIORIDAD ALEMANA No. 19962300.7 DE: 23/ Dic./ 1999

SOLICITADA POR : ASTA MEDICA
AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO : An der Pikardie 10, 01277
DRESDEN -ALEMANIA

APODERADA: DRA.: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

19
20

DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ÁCIDO N - BENCIL - INDOL - 3 - IL - GLIOXÍLICO CON EFECTO ANTITUMORAL

Las indol - 3 - glioxilamidas se aplican en múltiples formas como compuestos farmacodinámicamente activos y como elementos estructurales de la síntesis en la química farmacéutica.

En la Solicitud de patente holandesa 6502481 se describen compuestos que disponen de un perfil de acción antiinflamatoria y antipirética y una actividad analgésica.

En la Solicitud británica GB - PS 1 028 812 se mencionan derivados del ácido indolil - 3 - glioxílico y sus amidas como compuestos de acción analgésica, anticonvulsivante y β - adrenérgica.

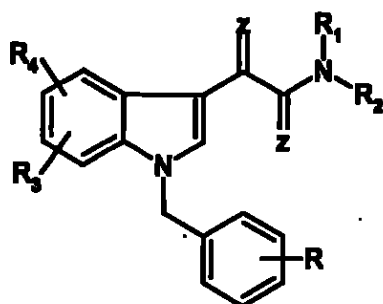
G. Domschke et al. (Ber. 94, 2353 (1961)) describe las 3 - indolil - glioxilamidas que no están caracterizadas farmacológicamente.

E. Walton informa en J. Med. Chem. 11, 1252 (1968) acerca de derivados del ácido indolil - 3 - glioxílico de efecto inhibitorio sobre la diacilglicerofosfato - deshidrogenasa y lactato - deshidrogenasa.

En la Patente europea EP 675110 se describen amidas del ácido 1 H - indol - 3 - glioxílico, que tienen un perfil como inhibidores sPLA2 y que se utilizan en el tratamiento del shock séptico, en caso de pancreatitis, en el tratamiento de rinitis alérgica y artritis reumatoidea.

Además, en la solicitud alemana de patente con el número 19814 838.0 se propuso la aplicación de los compuestos según la DE - OS 196 36 150 A1 como fármacos antitumorales.

La finalidad de la presente invención es poner a disposición nuevos compuestos de la serie de ácido indol - 3 - il - glioxílico de la fórmula general 1, que poseen un buen efecto antitumoral y que pueden utilizarse para preparar fármacos antitumorales;



Fórmula 1

donde los radicales R, R₁, R₂, R₃, R₄ y Z tienen el siguiente significado:

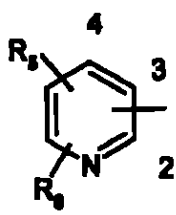
- R = nitro, amino, mono o di (C₁ - C₆) - alquilamino, mono o di (C₁ - C₆) -
 5 cicloalquilamino, (C₁ - C₆) - acilamino, fenil (C₁ - C₆) - alquilamino, aroilamino, heteroaroilamino, (C₁ - C₆) - alquilsulfonamido, arilsulfonamido, maleinimido, succinimido, ftalimido, benciloxycarbonilamino (Z - amino), tert. - butoxycarbonilamino (BOC - amino), 9 - fluorenilmtoxycarbonilamino (Fmoc - amino),
 10 trifenilmetilamino (Tr - amino), 2 - (4' - piridil) - etoxycarbonilamino (Pyoc - amino), difenilmetilsilil - amino (DPMS - amino), donde los radicales para R pueden estar sustituidos opcionalmente en los átomos de C 2, 3 y 4 del anillo del fenilo,
- R para el caso de que R₁ = hidrógeno y represente el grupo metilo o
 15 fenilmetilo, así como el radical benciloxycarbonilo (radical Z), el radical de tert. - butoxycarbonilo (radical BOC) y el grupo acetilo, puede significar además los siguientes radicales:
- NH - CH₂ - COOH; - NH - CH (CH₃) - COOH; (CH₃)₂ CH - CH₂ - CH₂ - CH (NH) - COOH; H₃C - CH₂ - CH (CH₃) - CH (NH) - COOH; HOH₂C - CH (NH) - COOH; fenil - CH₂ - CH (NH) - COOH; (4 - imidazoil) - CH₂ - CH (NH) - COOH; HN = C (NH₂) - NH - (CH₂)₃ - CH (NH) - COOH; H₂N -
- 20

$(CH_2)_4 - CH (NH) - COOH$; $H_2N - CO - CH_2 - CH (NH) - COOH$; $HOOC - (CH_2)_2 - CH (NH) - COOH$

R₁ = hidrógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, donde el grupo alquilo puede estar sustituido una o varias veces por el anillo del fenilo y este anillo del fenilo puede estar sustituido a su vez una o varias veces por halógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, (C₃ - C₇) - cicloalquilo, por grupos carboxilo, grupos carboxilo esterificados con C₁ - C₆ - alcoholes, grupos trifluorometilo, grupos hidroxilo, grupos metoxi, grupos etoxi, grupos benciloxi, así como por un grupo bencilo sustituido una o varias veces en la parte del fenilo con grupos (C₁ - C₆) - alquilo, átomos de halógeno o grupos trifluorometilo,

R₁ es, además, el grupo benciloxicarbonilo (grupo Z) y el radical de butoxicarbonilo terciario (radical Boc), además es el grupo acetilo.

R₂ puede significar el anillo del fenilo que está sustituido una o varias veces con (C₁ - C₆) - alquilo, (C₁ - C₆) - alcoxi, ciano, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, benciloxi, nitro, amino, (C₁ - C₆) - alquilamino, (C₁ - C₆) - alcoxicarbonil - amino y el grupo carboxilo o carboxilo esterificado con C₁ - C₆ - alcoholes, o una estructura de piridina de la fórmula 2

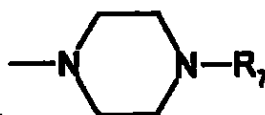


Fórmula 2

y su N - óxido, donde la estructura de piridina está unida opcionalmente a los átomos del carbono anular 2, 3 y 4 y puede estar sustituido con los sustituyentes R₅ y R₆. Los radicales R₅ y R₆ pueden ser iguales o

- diferentes y poseer el significado ($C_1 - C_8$) - alquilo y el significado ($C_3 - C_7$) - cicloalquilo, ($C_1 - C_8$) - alcoxi, nitro, amino, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo y además, representar el radical de etoxycarbonilamino así como el grupo carboxialquilo, en el que el grupo alquilo puede disponer de 1 - 4 átomos de C.
- 5 R_2 puede ser, además, un heterociclo de 2 ó 4 - pirimidinilo, donde el anillo de 2 - pirimidinilo puede estar sustituido una o varias veces con el grupo metilo, además puede significar la estructura de 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - y 8 - quinolilo sustituida con ($C_1 - C_8$) - alquilo, halógeno, el grupo nitro, el grupo amino y el radical ($C_1 - C_8$) - alquilamino, puede representar un
- 10 grupo 2 -, 3 - y 4 - quinolilmetilo, donde los carbonos anulares del radical piridilmetilo del grupo quinolilo y del radical quinolilmetilo puede estar sustituido con ($C_1 - C_8$) - alquilo, ($C_1 - C_8$) - alcoxi, nitro, amino y ($C_1 - C_8$) - alcóxicarbonilamino.
- 15 R_2 para el caso de que $R_1 =$ hidrógeno, represente el grupo metilo o bencilo así como el radical benciloxycarbonilo (radical Z), el radical tert. - butoxycarbonilo (radical BOC) y el grupo acetilo, puede significar además los siguientes radicales: - CH_2COOH ; - $CH(CH_3) - COOH$; $(CH_3)_2CH - (CH_2)_2 - CH(COOH) -$; $H_3C - H_2C - CH(CH_3) - CH(COOH) -$; $HO - H_2C - CH(COOH) -$; fenil - $CH_2 - CH(COOH) -$; (4 - imidazolil) - $CH_2 - CH(COOH) -$; $HN = C(NH_2) - NH - (CH_2)_3 - CH(COOH) -$; $H_2N - (CH_2)_4 - CH(COOH) -$; $H_2N - CO - CH_2 - CH(COOH) -$; $HOOC - (CH_2)_2 - CH(COOH) -$;
- 20 R_2 además, para el caso de que R_1 signifique hidrógeno, el grupo Z, el radical BOC, el grupo acetilo o el grupo bencilo, puede ser el radical del ácido de un aminoácido natural o no natural, por ejemplo puede representar el radical α - glicilo, α - sarcosilo, α - alanilo, α - leucilo, α - isoleucilo, α - serilo, α - fenilalanilo, α - histidilo, α - prolilo, α - arginilo,
- 25

α - lisilo, α - asparagilo y α - glutamilo, donde los grupos amino de los correspondientes aminoácidos pueden estar desprotegidos o protegidos. Como grupo de protección de la función amino se tienen en cuenta el radical carbobenzoxi (radical Z) y el radical tert. - butoxicarbonilo (radical BOC), así como el grupo acetilo. En el caso del radical asparagilo y glutamilo reivindicado para R_2 , el segundo grupo carboxilo no unido existe como grupo carboxilo libre o en forma de un grupo carboxilo esterificado con $C_1 - C_6$ - alcoholes, por ejemplo como éster metílico, etílico o éster metilbutílico terciario. Además, R_2 puede significar el grupo alilaminocarbonil - 2 - metil - prop - 1 - ilo. R_1 y R_2 pueden formar, además, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina de la fórmula 3 ó un anillo de homopiperazina, siempre que R_2 represente un grupo aminoalquileno, donde



Fórmula 3

R_7 representa un radical alquilo, significa un anillo de fenilo que puede estar sustituido una o varias veces con $(C_1 - C_6)$ alquilo, $(C_1 - C_6)$ - alcoxi, halógeno, el grupo nitro, la función amino y con el grupo $(C_1 - C_6)$ - alquilamino. R_7 significa, además, el grupo benzhidrilo y el grupo bis - p - fluorobenzhidrilo.

R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes, y significar hidrógeno, $(C_1 - C_6)$ - alquilo, $(C_3 - C_7)$ - cicloalquilo, $(C_1 - C_6)$ - alcanoilo, $(C_1 - C_6)$ - alcoxi, halógeno y benciloxi. Además, R_3 y R_4 pueden significar el grupo nitro, el grupo amino, el grupo amino sustituido con mono - o di - $(C_1 - C_4)$ - alquilo y significar la función $(C_1 - C_6)$ - alcoxi -

carbonilamino o la función (C₁ - C₆) - alcóxicarbonilamino - (C₁ - C₆) - alquilo.

Z es O y S.

Bajo la denominación de grupo alquilo, alcohol, alcoxi o alquilamino, para los radicales R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ deben entenderse regularmente grupos alquilo ya sea "de cadena recta" como "de cadena ramificada", donde los "grupos alquilo de cadena recta" pueden significar, por ejemplo, radicales como metilo, etilo, n - propilo, n - butilo, n - pentilo, n - hexilo y los "grupos alquilo ramificados", por ejemplo, pueden designar radicales como isopropilo o tert. - butilo. Por "cicloalquilo" deben entenderse los radicales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. La denominación "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo. La denominación "grupo alcoxi" representa radicales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, isobutoxi o pentoxi. Bajo la denominación de acilo de los radicales de acilamino deben entenderse los grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo e isovalerilo. La denominación aroilo de los grupos aroilamino es benzoilo, naftoilo, toluoilo, ftaloilo y el grupo heteroarilo de los radicales heteroarilamino es nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo. Bajo la denominación arilo del grupo arilsulfonamido se entiende fenilo, tolilo y naftilo.

Los compuestos también pueden utilizarse como sales de adición de ácidos, por ejemplo como sales de ácidos minerales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, sales de ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, ácido láctico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido embónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, ácido succínico, ácido 2 - hidroxietansulfónico, ácido nicotínico y ácido p - toluensulfónico.

Tanto los compuestos de la fórmula 1 como sus sales son biológicamente activos. Los compuestos de la fórmula 1 pueden administrarse en forma libre o como sales con ácidos de tolerancia fisiológica.

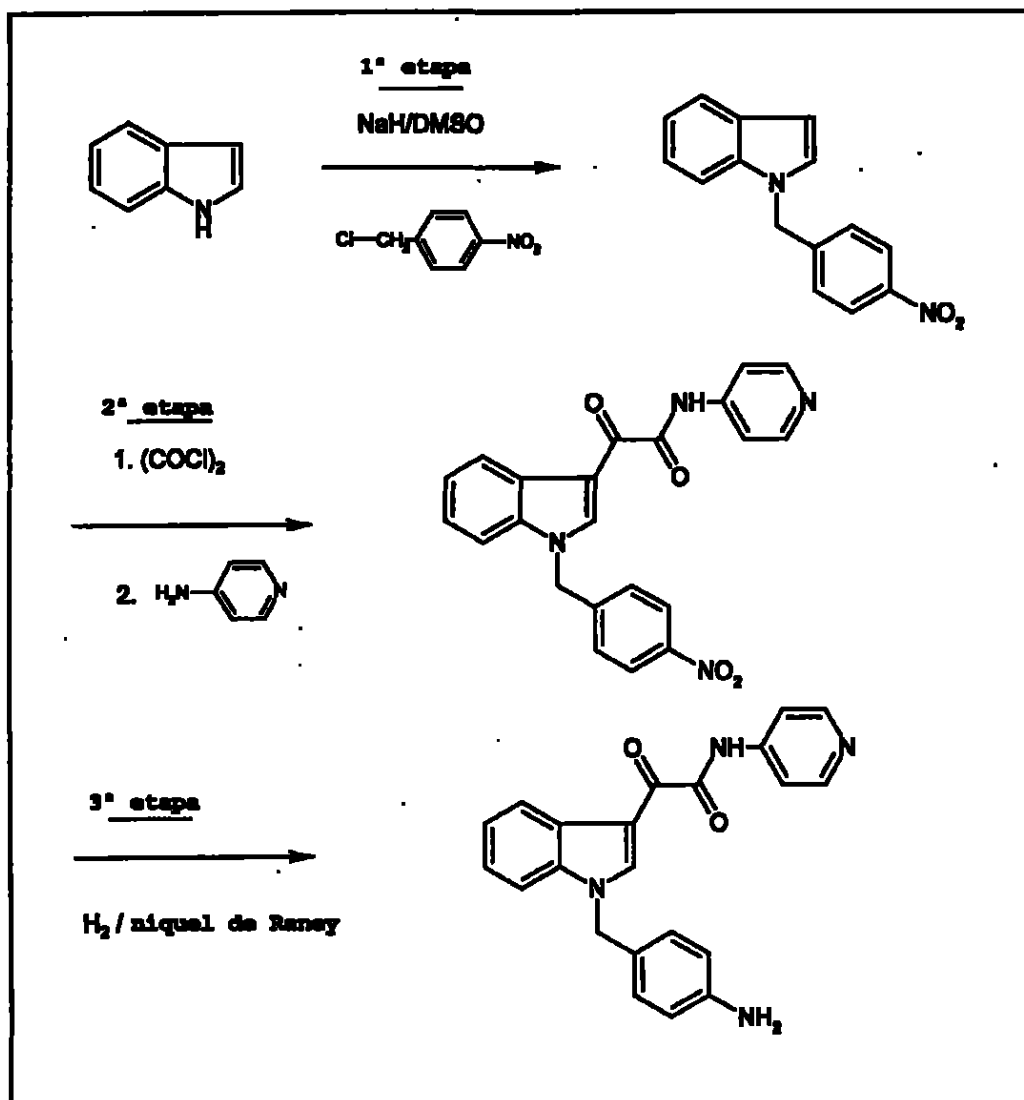
5 La aplicación puede realizarse en forma peroral, parenteral, endovenosa, transdérmica o inhalativa.

Además, la invención se refiere a preparados farmacéuticos con un contenido de por lo menos uno de los compuestos de la fórmula 1 o sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos de tolerancia fisiológica y eventualmente vehículos y / o diluyentes o excipientes de utilidad farmacéutica.

10 Como formas de aplicación son apropiadas por ejemplo los comprimidos, las grageas, las cápsulas, las soluciones para infusión o las ampollas, los supositorios, los emplastros, los preparados en polvo de aplicación inhalatoria, las suspensiones, las cremas y los ungüentos.

15 Los procedimientos para preparar los compuestos conformes a la invención se describen en los siguientes esquemas de reacción 1 y 2 (etapas 1 - 3) así como en las disposiciones generales. Todos los compuestos pueden prepararse tal como se describe o en forma análoga: los compuestos de la fórmula general 1 con $Z = O$, $R = NO_2$ y NH_2 y $R_2 =$ arilo, aralquilo y heteroarilo pueden obtenerse según el siguiente esquema de reacción 1:

20 Esquema 1:



1ª etapa:

El derivado de indol, que puede estar insustituido o sustituido una o varias veces en la estructura del fenilo o en C - 2, se disuelve en un solvente orgánico prótico, dipolar aprótico o no polar, como por ejemplo isopropanol, tetrahydrofurano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, N - metilpirrolidona, dioxano, tolueno o cloruro de metileno, y se vierte por goteo en una suspensión de una base molar o en exceso preparada en un matraz de tres bocas bajo una atmósfera de N₂, como por ejemplo hidruro de sodio, hidróxido de potasio pulverizado, tert. butilato de potasio, dimetilaminopiridina o amida de sodio en un solvente apropiado. Luego se agrega, por ejemplo, el halogenuro de alquilo, de aralquilo o de heteroaralquilo deseado, llegado el

caso agregando un catalizador, como por ejemplo cobre, y se hace reaccionar durante un tiempo, por ejemplo 30 minutos a 12 horas, manteniendo la temperatura dentro de un rango de 0° C a 120° C, preferentemente de 30° C a 80° C, de particular preferencia de 50° C a 65° C. Una vez terminada la
5 reacción, la mezcla de reacción se vierte en agua, la solución se extrae por ejemplo con éter dietílico, diclorometano, cloroformo, éter metilbutilico terciario o tetrahidrofurano y la fase orgánica obtenida en cada caso se seca en sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentra por evaporación, se cristaliza el residuo restante por fricción o se purifica el residuo oleoso por
10 recristalización, destilación o por cromatografía en columna o de flash en gel de sílice u óxido de aluminio. Como eluyente sirve, por ejemplo, una mezcla de diclorometano y éter dietílico en una relación de 8 : 2 (vol / vol) o una mezcla de diclorometano y etanol en una relación de 9 : 1 (vol / vol).

2ª etapa

15 El indol sustituido con N obtenido según la disposición de la primera etapa antes mencionada se disuelve bajo una atmósfera de nitrógeno en un solvente orgánico aprótico o no polar, como por ejemplo éter dietílico, éter metilbutilico terciario, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, cloruro de metileno o cloroformo y se agrega a una solución preparada bajo una
20 atmósfera de nitrógeno de una cantidad de cloruro de oxalilo molar simple hasta un exceso del 60 % en un solvente aprótico o no polar como, por ejemplo, en éter dietílico, éter metilbutilico terciario, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, cloruro de metileno, manteniendo la temperatura entre -5° C y 20° C. Luego se calienta la solución de reacción a una temperatura de entre
25 10° C y 130° C, preferentemente entre 20° C y 80° C, en especial entre 30° C y 50° C durante un período de 30 minutos hasta 5 horas, y después se evapora el solvente. El residuo restante del "cloruro del ácido indolil - 3 -

glioxílico" formado de esta manera se disuelve en un solvente aprótico como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, tolueno o también en un solvente dipolar aprótico como por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido, se enfría a una temperatura de entre 10° C y - 15° C, 5 preferentemente de entre - 5° C y 0° C y se mezcla en presencia de un captador de ácidos con una solución de la amina primaria o secundaria en un diluyente. Como diluyentes se tienen en cuenta los solventes utilizados anteriormente para la disolución del cloruro del ácido indolil - 3 - glioxílico. Como captador de ácidos se aplican la trietilamina, la piridina, la 10 dimetilaminopiridina, el intercambiador básico de iones, el carbonato de sodio, el carbonato de potasio, el hidróxido de potasio en polvo así como la amina primaria o secundaria aplicada en exceso en la reacción. La reacción tiene lugar a una temperatura de 0° C a 120° C, preferentemente de 20° - 80° C, especialmente entre 40° C y 60° C. Luego de un tiempo de reacción de 1 - 3 15 horas y 24 horas de reposo a temperatura ambiente, se filtra el clorhidrato del captador de ácidos, el filtrado se concentra por evaporación al vacío y el residuo se recrystaliza de un solvente orgánico o por cromatografía en columna en gel de sílice u óxido de aluminio. Como eluyente se utiliza por ejemplo una mezcla de diclorometano y etanol (95 : 5, vol / vol).

20 3ª etapa

La "amida del ácido indol - glioxílico" sustituida con N - nitrobenzilo obtenida según la disposición antes mencionada (2ª etapa) se disuelve en un solvente prótico como, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol o en un solvente no polar, como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano 25 o éter glicoldimetílico o en un solvente dipolar aprótico como por ejemplo dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida o N - metilpirrolidona, y la solución se mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno y agitación con un

catalizador de hidrogenación como por ejemplo níquel de Raney, paladio / carbón o platino. En la suspensión se introduce hidrógeno bajo agitación constante a una presión de gas de 1 - 15 bar, preferentemente de 2 - 10 bar, especialmente de 4 - 6 bar y la temperatura se eleva a aprox. 20° - 80° C, 5 preferentemente 30° - 60° C, en especial a 45 - 55° C. Eventualmente luego de aprox. 1 hora se agregó nuevamente una cantidad de catalizador y se continúa con la hidrogenación. Luego de un tiempo de reacción de 4 - 10 horas, finalizó la hidrogenación. El catalizador se filtra bajo una atmósfera de nitrógeno, el solvente se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad y 10 el residuo incoloro a amarillento se seca al vacío a 40° C.

Ejemplos de realización

Según la disposición general para las etapas 1 - 3, sobre las cuales se basa el esquema de síntesis 1, se sintetizaron los siguientes compuestos, que con la indicación de la denominación química correspondiente, se desprenden 15 del resumen que figura a continuación:

Ejemplo 1

Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) - indol - 3 - il] glicoxílico (D - 68838)

1ª etapa

20 1 - (4 - nitrobencil) - indol

Una mezcla de 5,28 g de hidruro de sodio (0,22 mol, suspensión en aceite mineral) en 200 ml de dimetilsulfóxido se mezcla con una solución de 23,4 g (0,2 mol) de indol en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se calienta 1 hora a 65° C, se deja enfriar y luego se vierten por goteo 37,7 g (0,22 mol) de cloruro 25 de 4 - nitrobencilo. La solución se calienta a 60° C, se deja 14 horas a temperatura ambiente y luego se vierte bajo agitación en 700 ml de agua. Se extrae de a porciones con un total de 300 ml de cloruro de metileno, la fase

orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra por evaporación al vacío. El residuo se purifica en una columna de gel de sílice (gel de sílice 60, empresa Merck AG, Darmstadt; eluyente cloruro de metileno / etanol 9 : 1, v / v).

5 **Rendimiento:** 43,9 g (87 % del teórico).

MS: m/e 253 (M + H)

2ª etapa

Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitrobencil) - indol - 3 - il] glioxílico (D - 68836)

10 Una solución de 4,50 ml de cloruro de oxalilo en 50 ml de éter se mezcla por goteo a 0° C y bajo una atmósfera de nitrógeno con una solución de 10,09 g (0,04 mol) de 1 - (4 - nitrobencil) - indol en 50 ml de éter. Se calienta durante 2 horas a temperatura de reflujo y luego se evapora el solvente. Al residuo se agregan 100 ml de tetrahidrofurano, se enfría a - 5° C y

15 se agrega por goteo una solución de 9,32 g (0,099 mol) de 4 - aminopiridina en 400 ml de tetrahidrofurano. Se calienta durante 3 horas a reflujo y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. El cloruro de 4 - aminopiridina se extrae, el precipitado se lava con tetrahidrofurano, el filtrado se concentra por evaporación y el residuo se recristaliza a partir de éster

20 acético.

Rendimiento: 13,5 g (84 % del teórico)

MS: m/e 401 (M + H)

3ª etapa

Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) - indol - 3 - il] glioxílico (D - 68838)

25

Una mezcla de 200 mg de níquel de Raney en 50 ml de dioxano se mezcla con una suspensión de 320 mg (0,8 mmol) de amida del ácido N -

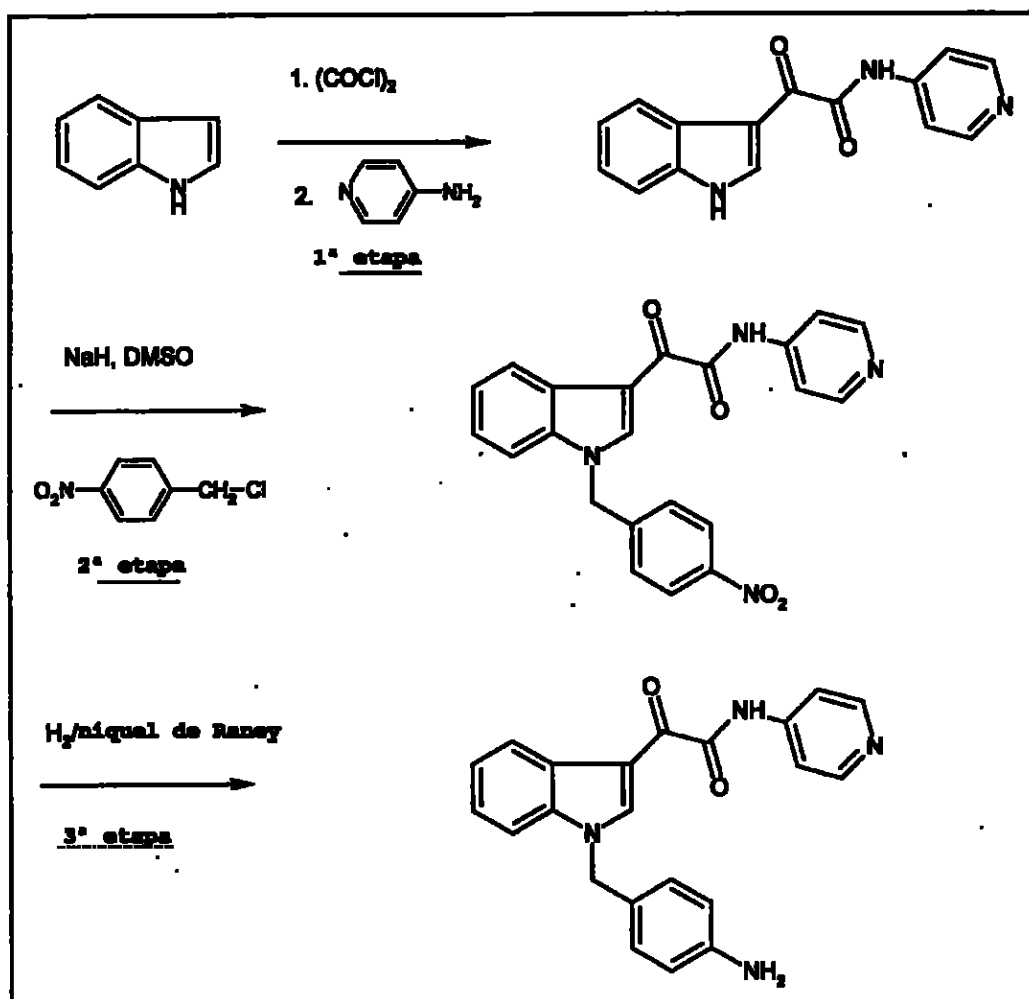
(piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitrobencil) - indol - 3 - il] - glioxílico en una mezcla de solventes de 150 ml de dioxano y 20 ml de isopropanol. En esta suspensión se introduce hidrógeno bajo agitación a una presión de gas de 5 bar y la temperatura se mantiene a 30 - 35° C. Luego de aprox. 3 horas se agregan
5 nuevamente 400 mg de níquel de Raney y la hidrogenación se continúa bajo agitación fuerte otras 8 horas a 35° C y a 5 bar. El catalizador se filtra bajo una atmósfera de N₂, el filtrado se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad y el residuo se seca al vacío a 40° C.

Rendimiento: 273 mg (92 % del teórico)

10 MS: m/e 371 (M + H)

Además, también pueden sintetizarse los compuestos de la fórmula general 1 con Z = O, R = NO₂ y NH₂ y R₂ = arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y el grupo alilaminocarbonil - 2 - metil - prop - 1 - ilo según la vía de síntesis del esquema 2:

15 Esquema 2



Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) indol - 3 - il] glioxílico

1ª etapa

5 Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - (indol - 3 - il) glioxílico

A una solución de 9 ml de cloruro de oxalilo en 100 ml de éter anhidro se agrega por goteo a 0° C una solución de 10 g (85,3 mmol) de indol en 100 ml de éter. La mezcla se mantiene durante 3 horas a reflujo. Luego se agrega por goteo a - 5° C una suspensión de 12 g (127,9 mmol) de 4 - amino -

10 piridina en 500 ml de tetrahidrofurano, se calienta la mezcla de reacción bajo agitación durante 3 horas a temperatura de reflujo y se deja reposar durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado se filtra, se trata con agua y el compuesto seco se lava sobre una columna con gel de sílice (gel de

silice 60, empresa Merck AG, Darmstadt) utilizando el eluyente cloruro de metileno / etanol (10 : 1, v / v).

Rendimiento: 9,8 g (43,3 % del teórico)

MS: m/e 266 (M + H)

5 2ª etapa

Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitrobencil) - indol - 3 - il] glioxílico (D - 68838)

La amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - indol - 3 - il] glioxílico obtenido según la 2ª etapa (esquema 2) se transforma según la "disposición de bencilación" (página 5 del original) con cloruro de 4 - nitrobencilo y se aísla el compuesto obtenido amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitrobencil) indol - 3 - il] glioxílico.

Rendimiento: 64 % del teórico.

MS: m/e 401 (M + H)

15 3ª etapa

Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) indol - 3 - il] glioxílico (D - 68838)

La amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitrobencil) - indol - 3 - il] glioxílico obtenida según la 2ª etapa (esquema 2) se hidrogena de conformidad con la "disposición de hidrogenación" (página 7 del original) en forma catalítica y se aísla el compuesto obtenido amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) indol - 3 - il] glioxílico.

Rendimiento: 94 % del teórico.

MS: m/e 371 (M + H)

25 Disposición general para obtener los compuestos de la fórmula general 1 según el esquema 2

1ª etapa:

A una solución preparada bajo una atmósfera de nitrógeno de una cantidad de cloruro de oxalilo molar simple hasta en un exceso del 60 % en un solvente aprótico o no polar, como por ejemplo en éter dietílico, éter metilbutílico terciario, tetrahidrofurano, dioxano o también diclorometano, se
5 agrega por goteo a una temperatura de entre -5°C y $+5^{\circ}\text{C}$ el derivado de indol disuelto en un solvente tal como se indicó por ejemplo anteriormente para el cloruro de oxalilo, que puede ser insustituido o estar sustituido en C - 2 o en el anillo del fenilo. Se calienta la solución de reacción durante 1 a 5 horas a una temperatura de entre 10°C y 120°C , preferentemente de entre 20°C y
10 80°C , en especial de entre 30°C y 60°C y luego se evapora el solvente. El residuo restante del cloruro del ácido (indol - 3 - il) glioxílico se disuelve o se suspende en un solvente aprótico como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, tolueno o también en un solvente aprótico dipolar, como por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido, se enfría a una
15 temperatura de entre -10°C y $+10^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre -5°C y 0°C y se mezcla en presencia de un captador de ácidos con una solución de la amina primaria o secundaria en un diluyente. Como diluyentes se tienen en cuenta los solventes utilizados para la disolución del "cloruro del ácido indolil - 3 - glioxílico". Como captador de ácidos se aplican la trietilamina, la piridina, la
20 dimetilaminopiridina, el intercambiador básico de iones, el carbonato de sodio, el carbonato de potasio, el hidróxido de potasio en polvo así como la amina primaria o secundaria utilizada para la reacción. La reacción tiene lugar a una temperatura de 0°C a 120°C , preferentemente a $20 - 80^{\circ}\text{C}$, en especial entre 40°C y 60°C . Luego de 1 - 4 horas de tiempo de reacción y 24 horas de
25 reposo a temperatura ambiente se filtra, el precipitado se digiere con agua, se absorbe y se seca al vacío. El compuesto deseado se purifica por recristalización en un solvente orgánico o por cromatografía en columna en gel

de sílice u óxido de aluminio. Como eluyente se utiliza, por ejemplo, una mezcla de diclorometano y etanol (10 : 1, vol / vol).

2ª etapa

La "amida del ácido indol - 3 - il - glioxílico" obtenida según la
5 disposición anterior de la 1ª etapa se disuelve en un solvente orgánico prótico,
dipolar aprótico o no polar como, por ejemplo, isopropanol, tetrahidrofurano,
dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, N - metilpirrolidona,
dioxano, tolueno o cloruro de metileno y se agrega por goteo a una suspensión
de una base molar preparada en un matraz de tres bocas bajo una atmósfera
10 de N₂ o aplicada en exceso como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidróxido de
potasio en polvo, tert - butilato de potasio, dimetilaminopiridina o amida de
sodio, en un solvente apropiado. Luego se agrega el halogenuro de alquilo,
aralquilo o heteroaralquilo deseado ya sea sin diluir o en un diluyente que se
utilizó por ejemplo para la solución de la "amida del ácido indol - 3 - il -
15 glioxílico", eventualmente agregando un catalizador como por ejemplo cobre, y
se hace reaccionar algún tiempo, por ejemplo 30 minutos a 12 horas,
manteniendo la temperatura dentro de un rango de entre 0° C y 120° C,
preferentemente entre 30° C y 80° C, en especial entre 50° C y 70° C. Luego
de terminar la reacción, la mezcla de reacción se vierte en agua, la solución se
20 extrae por ejemplo con éter dietílico, diclorometano, cloroformo, éter
metilbutílico terciario, tetrahidrofurano o n - butanol y la fase orgánica obtenida
en cada caso se seca con sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se
concentra por evaporación al vacío, el residuo restante se cristaliza por fricción
o el residuo oleoso se purifica por destilación o por cromatografía en columna o
25 de flash en gel de sílice u óxido de aluminio. Como eluyente sirve, por ejemplo,
una mezcla de cloruro de metileno y éter dietílico en una relación de 8 : 2 (vol /

vol) o una mezcla de cloruro de metileno y etanol en una relación de 9 : 1 (v / v).

3ª etapa

La "amida del ácido indol - glioxílico" sustituida con N - nitrobenzilo
 5 obtenida según la disposición antes mencionada (2ª etapa) se disuelve en un
 solvente prótico como por ejemplo metanol, etanol, propanol o butanol o en
 un solvente no polar, como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano o éter
 glicoldimetílico o en un solvente dipolar aprótico como por ejemplo
 dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida o N - metilpirrolidona y la
 10 solución se mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno y agitación con un
 catalizador de hidrogenación como por ejemplo níquel de Raney, paladio /
 carbón o platino. En la suspensión se introduce hidrógeno bajo agitación
 constante a una presión de gas de 1 - 15 bar, preferentemente de 2 - 10 bar,
 especialmente de 4 - 6 bar y la temperatura se eleva a aprox. 20° - 80° C,
 15 preferentemente 30° - 60° C, en especial a 45 - 55° C. Llegado el caso se
 agrega, luego de aprox. 1 hora, nuevamente una cantidad de catalizador y se
 continúa con la hidrogenación. Luego de un tiempo de reacción de 4 - 6 horas,
 finaliza la hidrogenación. El catalizador se filtra bajo una atmósfera de
 nitrógeno, el solvente se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad y
 20 el residuo incoloro a amarillento se seca al vacío a 40° C.

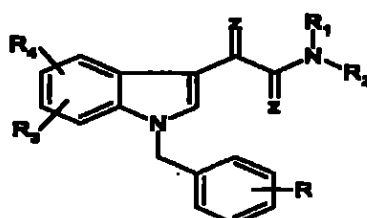
Según esta disposición general para las etapas 1 - 3, sobre las que se
 basa el esquema de síntesis 2, se sintetizaron los compuestos D - 68836 y D -
 68838, que también se obtuvieron conforme al desarrollo de síntesis del
 esquema de reacción 1.

25 En un ensayo de polimerización de tubulina se pudo mostrar la actividad
 de los presentes compuestos. En especial se demostró que el D - 68838 inhibe

la polimerización de la tubulina ejerciendo así un efecto desestabilizador sobre los microtúbulos o el huso mitótico.

REIVINDICACIONES

1. Nuevos derivados sustituidos del ácido N - bencil - indol - 3 - il - glioxílico con efecto antitumoral de fórmula general 1



Fórmula 1

donde los radicales R, R₁, R₂, R₃, R₄ y Z tienen el siguiente significado:

R = nitro, amino, mono o di (C₁ - C₆) - alquilamino, mono o di (C₁ - C₆) - cicloalquilamino, (C₁ - C₆) - acilamino, fenil (C₁ - C₆) - alquilamino, aroilamino, heteroaroilamino, (C₁ - C₆) - alquilsulfonamido, arilsulfonamido, maleinimido, succinimido, ftalimido, benciloxycarbonilamino (Z - amino), tert. - butoxycarbonilamino (BOC - amino), 9 - fluorenilmetoxycarbonilamino (Fmoc - amino), trifenilmetilamino (Tr - amino), 2 - (4' - piridil) - etoxycarbonilamino (Pyoc - amino), difenilmetilsilil - amino (DPMS - amino), donde los radicales para R pueden estar sustituidos opcionalmente en los átomos de C 2, 3 y 4 del anillo del fenilo,

R para el caso de que R₁ = hidrógeno y represente el grupo metilo o fenilmetilo, así como el radical benciloxycarbonilo (radical Z), el radical de tert. - butoxycarbonilo (radical BOC) y el grupo acetilo, puede significar además los siguientes radicales:

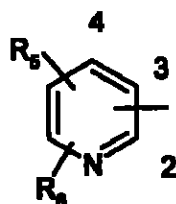
- NH - CH₂ - COOH; - NH - CH (CH₃) - COOH; (CH₃)₂ CH - CH₂ - CH₂ - CH (NH) - COOH; H₃C - CH₂ - CH (CH₃) - CH (NH) - COOH; HOH₂C - CH

(NH) - COOH; fenil - CH₂ - CH (NH) - COOH; (4 - imidazoil) - CH₂ - CH (NH) - COOH; HN = C (NH₂) - NH - (CH₂)₃ - CH (NH) - COOH; H₂N - (CH₂)₄ - CH (NH) - COOH; H₂N - CO - CH₂ - CH (NH) - COOH; HOOC - (CH₂)₂ - CH (NH) - COOH

5 R₁ = hidrógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, donde el grupo alquilo puede estar sustituido una o varias veces por el anillo del fenilo y este anillo del fenilo puede estar sustituido a su vez una o varias veces por halógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, (C₃ - C₇) - cicloalquilo, por grupos carboxilo, grupos carboxilo esterificados con C₁ - C₆ - alcoholes, grupos trifluorometilo, grupos hidroxilo, grupos metoxi, grupos etoxi, grupos benciloxi, así como por un grupo bencilo sustituido una o varias veces en la parte del fenilo con grupos (C₁ - C₆) - alquilo, átomos de halógeno o grupos trifluorometilo,

10 R₁ es, además, el grupo benciloxycarbonilo (grupo Z) y el radical de butoxycarbonilo terciario (radical Boc), además es el grupo acetilo.

15 R₂ puede significar el anillo del fenilo que está sustituido una o varias veces con (C₁ - C₆) - alquilo, (C₁ - C₆) - alcoxi, ciano, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, benciloxi, nitro, amino, (C₁ - C₆) - alquilamino, (C₁ - C₆) - alcóxicarbonil - amino y el grupo carboxilo o carboxilo esterificado con C₁ - C₆ - alcoholes, o una estructura de piridina de la fórmula 2 y su N - óxido



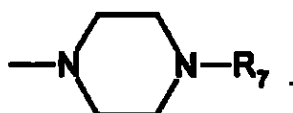
Fórmula 2

25 y su N - óxido, donde la estructura de piridina está unida opcionalmente a los átomos del carbono anular 2, 3 y 4 y puede estar sustituido con

- los sustituyentes R_5 y R_6 . Los radicales R_5 y R_6 en la fórmula 2 pueden ser iguales o diferentes y poseer el significado ($C_1 - C_6$) - alquilo y el significado ($C_3 - C_7$) - cicloalquilo, ($C_1 - C_6$) - alcoxi, nitro, amino, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo y además, representar el radical de etoxycarbonilamino así como el grupo carboxialquilo, en el que el grupo alquilo puede disponer de 1 - 4 átomos de C.
- 5 R_2 puede ser, además, un heterociclo de 2 ó 4 - pirimidinilo, donde el anillo de 2 - pirimidinilo puede estar sustituido una o varias veces con el grupo metilo, además puede significar la estructura de 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 -
- 10 y 8 - quinolilo sustituida con ($C_1 - C_6$) - alquilo, halógeno, el grupo nitro, el grupo amino y el radical ($C_1 - C_6$) - alquilamino, puede representar un grupo 2 -, 3 - y 4 - quinolilmetilo, donde los carbonos anulares del radical piridilmetilo del grupo quinolilo y del radical quinolilmetilo puede estar sustituido con ($C_1 - C_6$) - alquilo, ($C_1 - C_6$) - alcoxi, nitro, amino y
- 15 ($C_1 - C_6$) - alcóxicarbonilamino.
- R_2 para el caso de que R_1 = hidrógeno, represente el grupo metilo o bencilo así como el radical benciloxycarbonilo (radical Z), el radical tert. - butoxycarbonilo (radical BOC) y el grupo acetilo, puede significar además los siguientes radicales:
- 20 - CH_2COOH ; - $CH(CH_3) - COOH$; $(CH_3)_2CH - (CH_2)_2 - CH(COOH) -$; $H_3C - H_2C - CH(CH_3) - CH(COOH) -$; $HO - H_2C - CH(COOH) -$; fenil - $CH_2 - CH(COOH) -$; (4 - imidazolil) - $CH_2 - CH(COOH) -$, $HN = C(NH_2) - NH - (CH_2)_3 - CH(COOH) -$; $H_2N - (CH_2)_4 - CH(COOH) -$; $H_2N - CO - CH_2 - CH(COOH) -$; $HOOC - (CH_2)_2 - CH(COOH) -$;
- 25 R_2 además, para el caso de que R_1 signifique hidrógeno, el grupo Z, el radical BOC, el grupo acetilo o el grupo bencilo, puede ser el radical del ácido de un aminoácido natural o no natural, por ejemplo puede

representar el radical α - glicilo, α - sarcosilo, α - alanilo, α - leucilo, α - isoleucilo, α - serilo, α - fenilalanilo, α - histidilo, α - prolilo, α - arginilo, α - lisilo, α - asparagilo y α - glutamilo, donde los grupos amino de los correspondientes aminoácidos pueden estar desprotegidos o protegidos.

- 5 Como grupo de protección de la función amino se tienen en cuenta el radical carbobenzoxi (radical Z) y el radical tert. - butoxicarbonilo (radical BOC), así como el grupo acetilo. En el caso del radical asparagilo y glutamilo reivindicado para R_2 , el segundo grupo carboxilo no unido
- 10 existe como grupo carboxilo libre o en forma de un grupo carboxilo esterificado con C_1 - C_8 - alcoholes, por ejemplo como éster metílico, éster etílico o éster metilbutílico terciario. Además, R_2 puede significar el grupo alilaminocarbonil - 2 - metil - prop - 1 - ilo. R_1 y R_2 pueden formar, además, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina de la fórmula 3 ó un anillo de homopiperazina, siempre que
- 15 R_2 represente un grupo aminoalquileno, donde



Fórmula 3

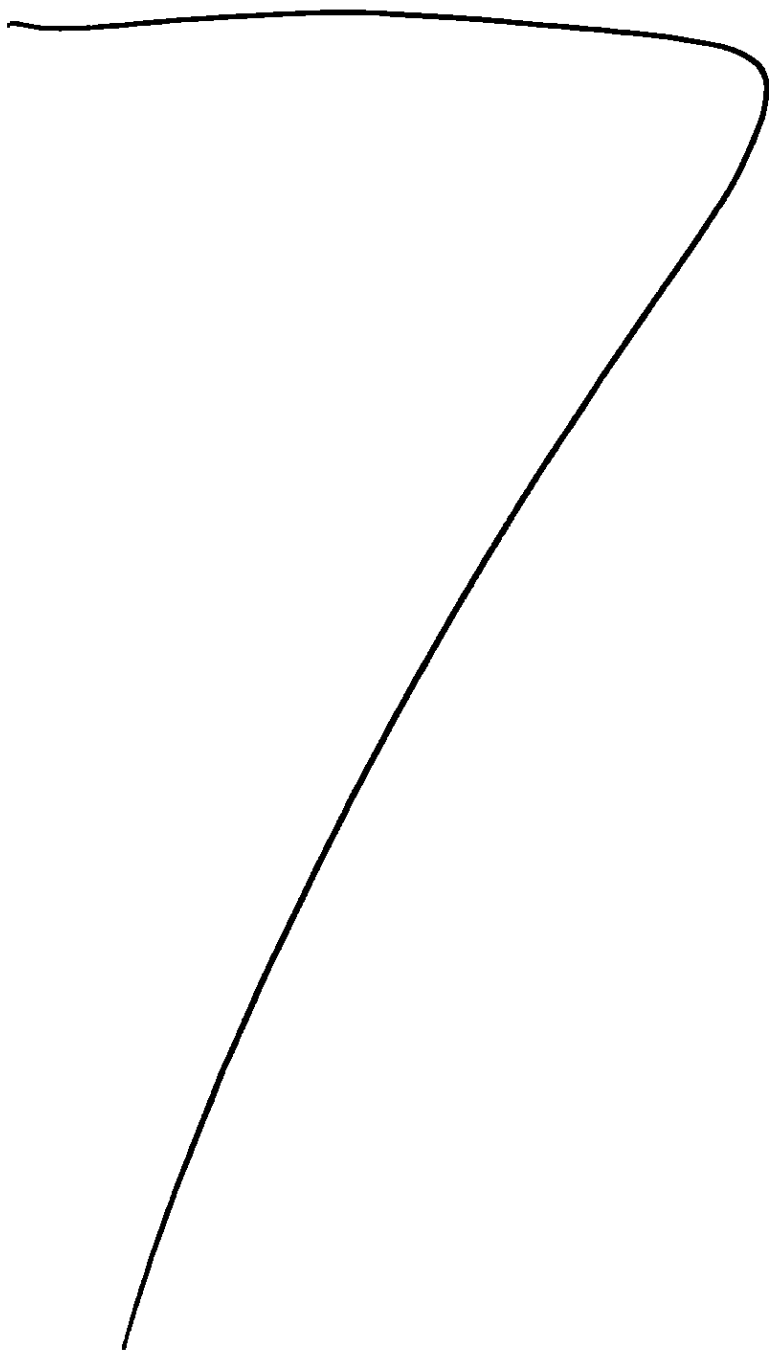
- 20 R_7 representa un radical alquilo, significa un anillo de fenilo que puede estar sustituido una o varias veces con (C_1 - C_8) alquilo, (C_1 - C_8) - alcoxi, halógeno, el grupo nitro, la función amino y con el grupo (C_1 - C_8) - alquilamino. R_7 significa, además, el grupo benzhidrilo y el grupo bis - p - fluorobenzhidrilo.

- R₃ y R₄** pueden ser iguales o diferentes, y significar hidrógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, (C₃ - C₇) - cicloalquilo, (C₁ - C₆) - alcanilo, (C₁ - C₆) - alcoxi, halógeno y benciloxi; además, R₃ y R₄ pueden significar el grupo nitro, el grupo amino, el grupo amino sustituido con mono - o di - (C₁ - C₄) - alquilo y significar la función (C₁ - C₆) - alcoxi - carbonilamino o la función (C₁ - C₆) - alcóxicarbonilamino - (C₁ - C₆) - alquilo.
- Z** es O y S.
2. Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) - indol - 3 - il] glioxílico (D - 68838)
3. Amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitrobencil) - indol - 3 - il] - glioxílico (D - 68836)
4. Sales de adición de ácidos de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de fórmula general 1 como sales de ácidos minerales, sales de ácidos orgánicos, en especial ácido acético, ácido láctico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido embónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, ácido succínico, ácido 2 - hidroxietansulfónico, ácido nicotínico y ácido p - toluensulfónico.
5. Preparados farmacéuticos de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de fórmula general 1 con un contenido de por lo menos uno de los compuestos de fórmula 1 o sus sales de acuerdo con la reivindicación 3 con ácidos inorgánicos u orgánicos de tolerancia fisiológica y eventualmente vehículos y / o diluyentes o excipientes de utilidad farmacéutica.
6. Formas de aplicación de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de la fórmula general 1 con un contenido de por lo

menos uno de los compuestos de la fórmula 1 o sus sales de acuerdo con la reivindicación 3 en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones para infusión o ampollas, supositorios, emplastros, preparaciones en polvo de aplicación inhalatoria, suspensiones, cremas y ungüentos.

5

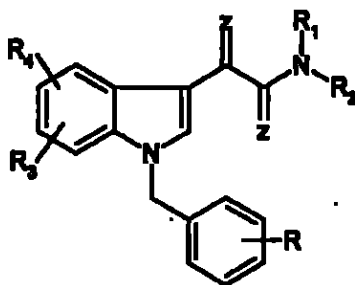
7. Utilización de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de la fórmula general 1 para preparar medicamentos antitumorales.
8. Utilización de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de la fórmula general 1 para el tratamiento de afecciones tumorales.



RESUMEN

La invención se refiere a nuevos derivados sustituidos del ácido N - bencil - indol - 3 - il - glioxílico de la fórmula que figura a continuación y su utilización para el tratamiento de afecciones tumorales

5



Además, son objeto de la invención sus sales de adición de ácidos de tolerancia fisiológica y, siempre que sea posible, sus N - óxidos. Además, la invención se refiere a los preparados farmacéuticos con un contenido de por lo menos uno de los compuestos de la fórmula antes mencionada o sus sales o N - óxidos con ácidos inorgánicos u orgánicos de tolerancia fisiológica y, llegado el caso, vehículos y / o diluyentes o excipientes de aplicación farmacéutica, así como a las formas de aplicación de los compuestos de la fórmula antes mencionada con un contenido de por lo menos uno de los compuestos de esta fórmula o sus sales en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones para infusión o ampollas, supositorios, emplastros, preparados en polvo de aplicación inhalatoria, suspensiones, cremas y ungüentos.

10

15

Folios de 55-60 sacados para extracto publicación
Octubre 01 - 2002 \$ 202050.

Folios 45-46 tarjeta pro D
47054 " temático

Q



46

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00397375 00000300

Folios: 61

Fecha (ACB): 2030-12-22 15:11:45

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESELECCIÓN

Dependencia: 2020 DIVISION DE LEYES MERCANTILES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 78,486
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
ALEJANDRO NESA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3032270	2,391,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	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. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

REQUISITOS MINIMOS PARA A

Radicación: 00597375 00035000 Folios: 61
Fecha (CIB): 2000-12-22 15:11:45
Trámite : 642 FASETES B 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

PATENTE DE INVENCION [4]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- 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 []

COMPLETA []

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: _____

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

63
48**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctora
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderada sustituta

REFERENCIA:	Radicación No.	00-97375
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0874
	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 los inventores faltantes al solicitante, por cuanto dentro del expediente sólo consta la cesión de 3 de los 8 inventores.

- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001.

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 ésta 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