

PETITORIO



01 16343

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 01016343 00000000 Folios 34
Fecha (ADM): 2001-03-01 17:03:31 In
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1 SOLICITUD DE			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre AKZO NOBEL N V sociedad constituida y existente bajo las leyes de Holanda Dirección Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, Holanda Teléfono 546 09 70 E-mail clientes@camyp.com Fax 249 40 70 Domicilio Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, Holanda	IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre Emilio FERRERO Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 36 11 E-mail caveller@caveller.com Fax 217 92 11 Domicilio Bogotá, Colombia	IDENTIFICACION CC ☒ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Número 438.019 TP 31 929	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre 1- Gerrit Herman VEENEMAN 2- Neeltje Miranda TEERHUIS Dirección 1- Smide 6, 5374 AJ Schalk, Holanda 2- De Flier 3843, 6805 ZS Wijchen, Holanda	IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Número _____	
5 TITULO (54) DERIVADOS DE CROMANO COMO COMPUESTOS ESTROGÉNICOS, Y SU USO EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA TRATAMIENTOS RELACIONADOS CON LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS			
6 Clasificación Internacional (51) A61K 31/353			
7 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 01 de marzo de 2000	(31) Número de Solicitud 00200713 6
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☒ Otro ☐			
9 Comprobante de pago No <u>6.820 por \$ 356.640 oo</u> Fecha <u>7 de febrero de 2001</u> Comprobante de pago No <u>6.041 por \$ 100.000 oo</u> Fecha <u>7 de febrero de 2001</u>			

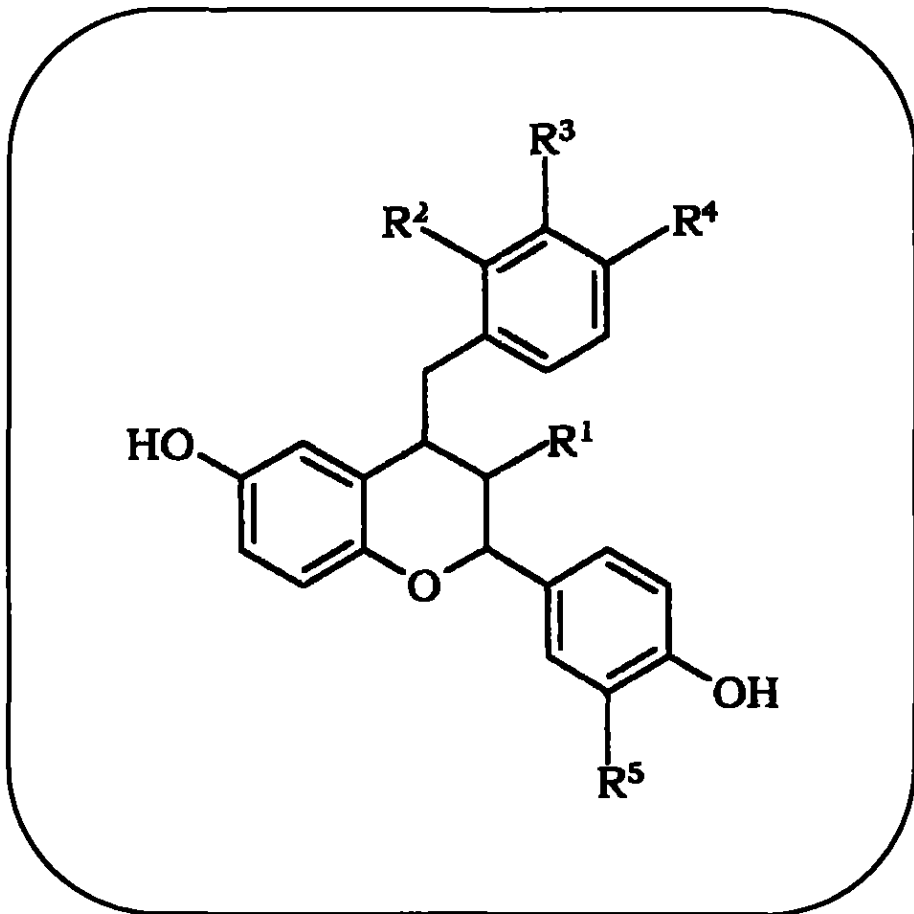
10

ANEXOS

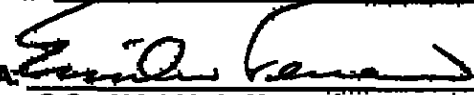
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12

11

FIGURA CARACTERISTICA.



12

NOMBRE EMILIO FERREROFIRMA: 

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

DERIVADOS DE CROMANO COMO COMPUESTOS ESTROGENICOS,
Y SU USO EN LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS PARA
TRATAMIENTOS RELACIONADOS CON LOS RECEPTORES DE
ESTROGENOS

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a compuestos de cromano que tienen afinidad por los receptores de estrógenos, y al uso de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el uso en tratamientos relacionados con los receptores de estrógenos

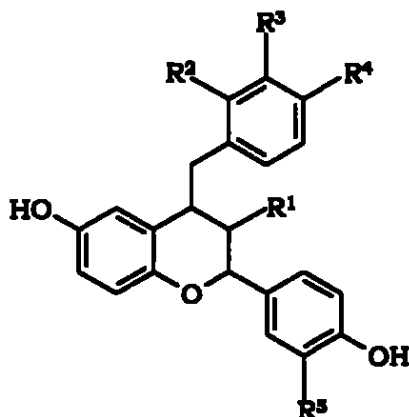
Compuestos con un esqueleto de 4-fenilcromano y un anillo fenilo en la posición 3, con particular énfasis en la naturaleza de la configuración cis-trans de los sustituyentes en las posiciones 3 y 4 (los lugares son de acuerdo con las reglas de Chemical Abstracts), se describen en la patente WO 98/18771 para terapias estrogénicas. A pesar de que existe un gran interés por compuestos con afinidad por el receptor de estrógenos, nuevos compuestos con un esqueleto de 4-bencil-2-fenilcromano y afinidad por el receptor de estrógenos no pueden ser conocidos a partir de este documento

El interés por nuevos compuestos con afinidad por el receptor de estrógenos surge de los resultados insatisfactorios obtenidos con compuestos estrogénicos conocidos para el tratamiento de la osteoporosis y el tratamiento de otras molestias postmenopáusicas, y del descubrimiento de dos tipos diferentes de receptores, denominados ER α y ER β (véase Mosselman et al, FEBS Letters 392 (1996) 49-53 y también la patente europea EP-A-0 798 378). Debido a que estos receptores tienen diferente distribución en los tejidos humanos, el descubrimiento de compuestos que poseen una afinidad selectiva por uno de los dos es un avance técnico importante, haciendo posible

proporcionar un tratamiento más selectivo en los tratamientos médicos relacionados con los receptores de estrógenos, tales como aquéllos para la anticoncepción y para el tratamiento de las molestias menopáusicas, osteoporosis y control de tumores dependientes de estrógenos, con una carga más baja de efectos secundarios relacionados con los estrógenos

La presente invención se basa en el descubrimiento de que los compuestos con un esqueleto de 4-bencil-2-fenilcromano con sustituciones de hidroxilo en sitios específicos, poseen una afinidad sorprendentemente alta por los receptores de estrógenos. Además, la presente invención se refiere a estos compuestos como compuestos con afinidad selectiva por los β -receptores de estrógenos (ER β)

Más específicamente, la invención proporciona un compuesto de cromano, o un profármaco del mismo, que tiene la fórmula 1



Fórmula 1

donde

R¹ es (1C-4C)alquilo, (2C-4C)alquenilo o (2C-4C)alquinilo, e independientemente R¹ tiene una orientación cis en relación con el grupo fenilo exocíclico en la posición 2 del esqueleto,

R⁴ es Hal, CF₃, OH ó (1C-2C)alquiloxi,

R^2 , R^3 y R^5 son independientemente H, Hal, CF_3 , (1C-4C)-alquilo, (2C-4C)alquenilo o (2C-4C)alquinilo

Los compuestos más preferidos que son agonistas más eficaces y más selectivos para los receptores de estrógenos $ER\beta$ son compuestos que tienen la fórmula 1, donde R^1 es (1C-4C)-alquilo, donde R^1 , el grupo fenilo exocíclico en la posición 2 y el sustituyente exocíclico en la posición 4 del esqueleto de cromano tienen todos una orientación cis, R^2 es H, F ó Cl, R^3 y R^4 son H, R^5 es H ó CH_3

Los compuestos aún más preferidos son compuestos que tienen la fórmula 1, donde R^1 es metilo o etilo en orientación cis con el grupo fenilo exocíclico en la posición 2 y el sustituyente exocíclico en la posición 4 del esqueleto de cromano, R^2 es H ó F, R^3 , R^4 y R^5 son H

Un profármaco se define como un compuesto que se convierte, en el cuerpo de un sujeto receptor, en un compuesto como el definido por la fórmula 1. Notablemente, los grupos hidroxilo en la posición 6 y la posición 4-fenilo de los esqueletos de fórmula 1 pueden ser sustituidos, por ejemplo, por alquil*oxi, alquenil*oxi, acil*oxi, aroil*oxi, alc*oxi-carboniloxi, grupos sulfonilo o grupos fosfato, donde la longitud de la cadena carbonada de los grupos indicados con un asterisco (*) no se considera que está claramente delimitada, en tanto que aroilo generalmente comprenderá un fenilo, piridinilo o pirimidilo, cuyos grupos pueden tener las sustituciones habituales en el arte, tales como alquil*oxi, hidroxil, halógeno, nitro, ciano y (mono-, o dialquil*-)amino. La longitud de los grupos alquilo, alquenilo y acilo se selecciona dependiendo de las propiedades deseadas de los profármacos, donde los

profármacos de cadenas más largas, por ejemplo con cadenas de laurilo o caproílo, son más adecuados para las preparaciones de liberación sostenida y de depósito. Es sabido que estos sustituyentes se hidrolizan espontáneamente o son hidrolizados enzimáticamente a los sustituyentes con hidroxilo libre en el esqueleto del compuesto. Estos profármacos tendrán una actividad biológica comparable a los compuestos en los cuales se convierten en el cuerpo de los sujetos receptores. El compuesto activo en el cual se convierte un profármaco se denomina compuesto madre. El inicio de la acción y la duración de la acción, y también la distribución en el cuerpo de un profármaco, pueden diferir de estas mismas propiedades en el compuesto madre. Para otros tipos de profármacos, debe hacerse notar que los grupos hidroxilo en los compuestos de acuerdo con la fórmula 1 pueden ser colocados en posición por el sistema metabólico del sujeto receptor. Los grupos hidroxilo son esenciales para la afinidad por los receptores de estrógenos. Así, los compuestos definidos por la fórmula 1 pero que carecen de uno o ambos grupos hidroxilo, también están disponibles como compuestos de acuerdo con esta invención, y estos compuestos se denominan profármacos.

Otros términos usados en esta descripción tienen los significados siguientes:

alquilo es un grupo alquilo ramificado o no ramificado, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, ter-butilo, hexilo, octilo, caprilo o laurilo,

alquenilo es un grupo alquenilo ramificado o no ramificado, tal como etenilo, 2-butenilo, etc.,

alquinilo es un grupo alquinilo ramificado o no ramificado, tal como etinilo y propinilo,

arilo es un sistema de anillo aromático monocíclico o heterocíclico,

aróilo es arilcarbonilo tal como un grupo benzóilo,

alcanóilo es un grupo 1-oxoalquilo,

acilo es un grupo alcanóilo o aróilo,

Hal y halógeno se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo

Los prefijos (1C-4C), (2C-4C), etc tienen el significado habitual para restringir el significado del grupo indicado a aquéllos con 1 a 4, 2 a 4, etc átomos de carbono

Los compuestos de esta invención contienen al menos tres centros de quiralidad y pueden existir como enantiómeros y diastereómeros La presente invención incluye dentro de su alcance los enantiómeros y diastereómeros mencionados y cada uno de los enantiómeros individuales (R) y (S) y sus sales, sustancialmente libres, o sea asociados con menos de 5%, de preferencia menos de 2%, en particular menos de 1% del otro enantiómero, y mezclas de estos enantiómeros en cualquier proporción, incluyendo mezclas racémicas que contienen cantidades sustancialmente iguales de los dos enantiómeros

Debe hacerse notar que pueden prepararse variantes de sustitución de los compuestos de la presente invención, sin necesidad de salirse de la presente invención Una variante de sustitución se define como un compuesto que comprende, en su estructura molecular, la estructura definida por la fórmula 1 Un experto en el arte, al inspeccionar el grupo de compuestos definidos por esta fórmula, entenderá inmediatamente que la modificación por un sustituyente en el esqueleto puede dar un compuesto con una actividad biológica similar a la del compuesto sin este sustituyente particular Es una práctica común en el arte ensayar estas variantes de

sustitución en cuanto a la actividad biológica esperada, de manera que es una destreza rutinaria obtener variantes de sustitución útiles de los compuestos definidos por la fórmula 1

El perfil de afinidad por los receptores de estrógenos de los compuestos de acuerdo con la presente invención los hace adecuados como estrógenos mejorados, en el sentido de que pueden usarse para tratamientos médicos relacionados con los receptores de estrógenos, tales como en anticoncepción o para el tratamiento o prevención de la hipertrofia prostática benigna, trastornos cardiovasculares, molestias menopáusicas, osteoporosis, control de tumores dependientes de estrógenos, o trastornos del sistema nervioso central tales como depresión o enfermedad de Alzheimer. Los compuestos preferidos de la invención, que tienen la afinidad más selectiva por el receptor ER β , son particularmente adecuados para los tratamientos médicos relacionados con receptores de estrógenos con una disminución de los efectos secundarios relacionados con estrógenos. Esto es muy deseable cuando estos compuestos se usan en el tratamiento de osteoporosis, trastornos cardiovasculares, trastornos de la próstata y trastornos del sistema nervioso central tales como depresión o enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la invención pueden ser producidos por diversos métodos conocidos en el arte de la química orgánica en general.

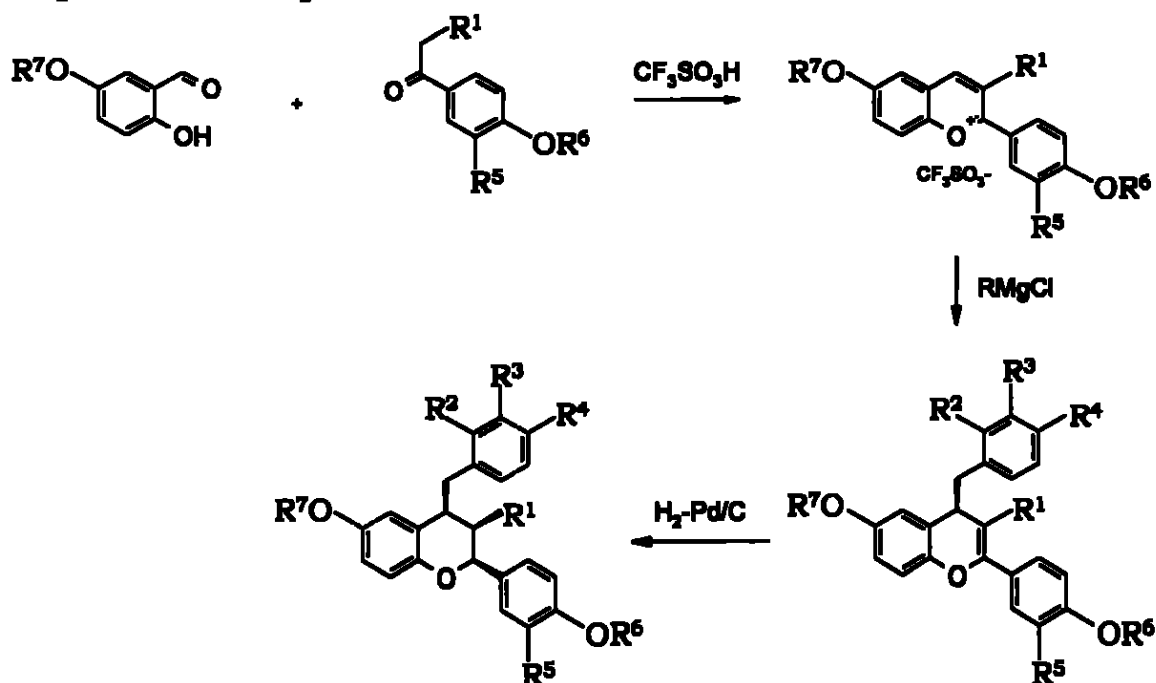
Más específicamente, pueden usarse las rutas de síntesis ilustradas en los esquemas de los ejemplos.

Los 4-bencil cromanos pueden prepararse como mezclas DL a partir de la reacción de las sales de cromenilio apropiadas con un cloruro de bencilmagnesio sustituido o no

sustituido, seguido por la hidrogenación de los 2,3-cromenos resultantes (véase el Esquema 1, donde R^6 y R^7 son grupos protectores, tales como bencilos o metilo, comúnmente conocidos en el arte, y el grupo R representa un grupo bencilo opcionalmente sustituido con R^2 , R^3 y/o R^4)

Las sales de cromenilio pueden ser derivadas de la reacción de 5-benciloxi, 5-metoxi o 5-hidroxil-2-hidroxil-benzaldehído y una alquilfenilcetona apropiada, en presencia de ácido trifluorometanosulfónico. Las alquilfenilcetonas están disponibles en el comercio o bien pueden prepararse de acuerdo con el método efectuado en el Ejemplo 1

Esquema 1 Preparación de 4-bencil-cromanos



Pueden prepararse profármacos ésteres por esterificación de compuestos con grupos hidroxilo libres, por reacción con acil cloruros apropiados en piridina

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de

cromano de acuerdo con la invención, mezclado con un auxiliar farmacéuticamente aceptable, como se describe en la referencia estándar Gennaro y colaboradores, Remington's Pharmaceutical Sciences, (18a Ed , Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente Parte 8 Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture) La mezcla de los compuestos de acuerdo con la invención y el auxiliar farmacéuticamente aceptable puede ser comprimida a unidades de dosificación sólidas, tales como píldoras o tabletas, o puede ser procesada para formar cápsulas o supositorios Por medio de líquidos farmacéuticamente adecuados, los compuestos también pueden ser aplicados como un preparado inyectable en la forma de una solución, suspensión, emulsión, o como un rocío, por ejemplo un rocío nasal Para fabricar unidades de dosificación, por ejemplo tabletas, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como rellenos, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares En general, puede usarse cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos Los compuestos de la invención también pueden ser incluidos en un implante, un anillo vaginal, un parche, un gel, y cualquier otro preparado de liberación sostenida

Vehículos adecuados con los cuales pueden administrarse las composiciones incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, usados en cantidades adecuadas

Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de cromano de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para tratamientos relacionados con los receptores de estrógenos, en particular para el tratamiento de trastornos relacionados con los receptores de

estrógenos tales como molestias peri- y/o postmenopáusicas. Así, la invención también se refiere a las indicaciones médicas de molestias peri- y/o postmenopáusicas (climatéricas) y osteoporosis, o sea un método de tratamiento en el campo de la terapia de sustitución de hormonas (HRT), que comprende la administración a un paciente, que es una mujer, de un compuesto como el descrito anteriormente (en una forma de dosificación farmacéutica adecuada).

Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de cromano de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento que tiene actividad anticonceptiva. Así, la invención también concierne a la indicación médica de la anticoncepción, o sea un método anticonceptivo que comprende la administración a un sujeto, que es una mujer o un animal hembra, de un progestágeno y un estrógeno como es habitual en este campo, donde el estrógeno es un compuesto como el descrito anteriormente (en una forma de dosificación farmacéutica adecuada).

Finalmente, la invención se refiere al uso de un compuesto de cromano de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento que tiene actividad estrogénica selectiva, tal como un medicamento que es generalmente adecuado en el área de HRT.

Las cantidades de dosificación de los presentes compuestos serán del orden normal para los derivados del estradiol, por ejemplo del orden de 0,01 a 10 mg por administración.

La invención se ilustra más adelante con referencia a algunos ejemplos no limitantes y los esquemas de fórmulas correspondientes.

EJEMPLOS

En los ejemplos, los compuestos se identifican con números, por ejemplo 1a, 1b, 2b, etc. Estos números se refieren a las definiciones de los compuestos en los esquemas. En los esquemas, se usan las siguientes abreviaturas: Bn = bencilo, Et = etilo, Me = metilo, Pr = propilo, Piv = pivaloilo.

Ejemplo 1

Procedimiento general para la preparación de un 4-hidroxí-1-acil-benceno

El fenol apropiado fue disuelto en diclorometano (3ml/mmol). La solución fue enfriada en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se agregó cloruro de aluminio anhidro (2 eq) en pequeñas porciones. Enseguida, se agregó gota a gota una solución de un (1C-4C)alcanoil cloruro (1 eq) en diclorometano (1 ml/mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche (aproximadamente 18 horas) a temperatura ambiente.

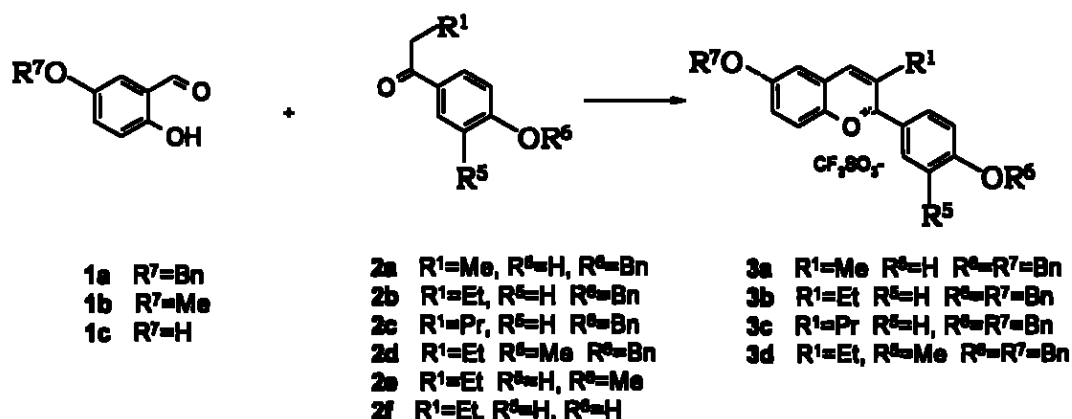
La mezcla de reacción fue vertida cuidadosamente en agua helada. El producto precipitado fue extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue extraída dos veces con solución de hidróxido de sodio 2N. Las capas acuosas combinadas fueron lavadas dos veces con éter dietílico. La capa acuosa fue acidificada agitando con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 5. El producto precipitado fue extraído con éter dietílico. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente fue evaporado. Los 4-hidroxí-1-acil-bencenos (por ejemplo, el compuesto 2f) fueron obtenidos con rendimientos de 30-70%.

Procedimiento general para la preparación de un 4-benciloxi- o un 4-metoxi-1-acil-benceno (por ejemplo, los compuestos 2a-e)

La bencilación o metilación se efectuó por reacción de los 4-hidroxi-1-acil-bencenos con bromuro de bencilo (1,2 eq) o yoduro de metilo (4 eq) en acetona (5-10 ml/mmol), en presencia de carbonato de potasio (2 eq). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 1-3 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, y se agregó acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue lavada una vez con 10 ml de solución de hidróxido de sodio 2N, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada.

Ejemplo 2 Preparación de sales de cromenilio 3 de acuerdo con el Esquema 2

Esquema 2



Uno de entre un 5-benciloxi- [T Kappe et al, Arch Pharmaz, 308, 339-346 (1975)], 5-hidroxi-, o 5-metoxi-2-hidroxi-benzaldehído 1a-c (1 mmol) y una de las cetonas

apropiadas 2a-f (1 mmol) fueron disueltos en 5 ml de éter dietílico La solución fue enfriada en un baño de hielo Se agregó gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (2 mmoles) y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche (aproximadamente 18 horas) a temperatura ambiente

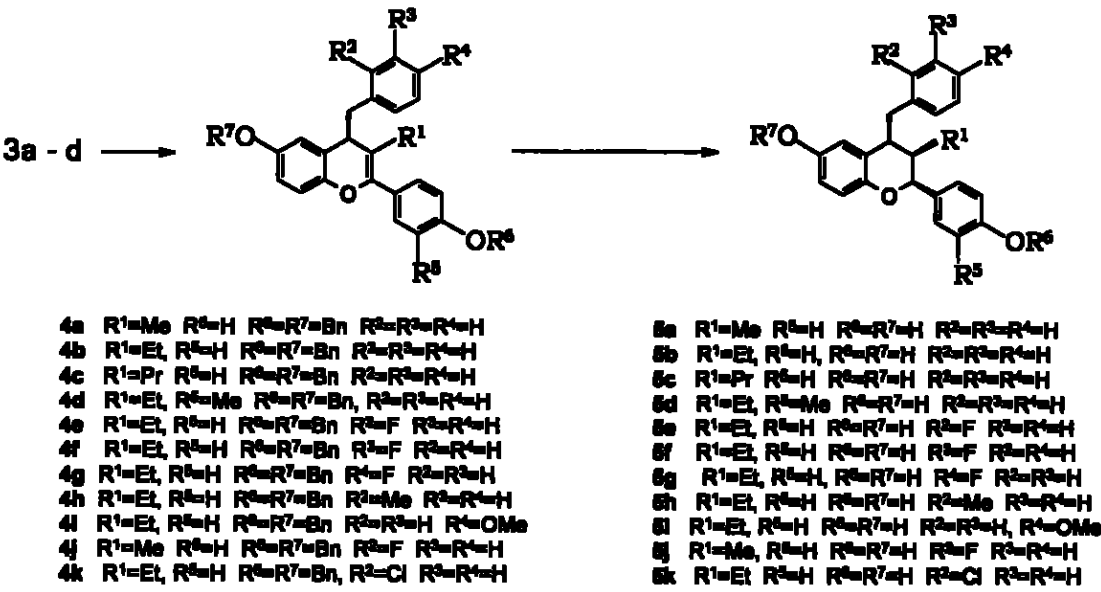
Los productos precipitados de color rojo/café 3a-d fueron recolectados por filtración, lavados acabadamente con 20 ml de éter dietílico y secados al vacío Los rendimientos variaron entre 50-80% (véase la tabla que sigue)

Producto	Rendimiento (% de lo teórico)
3a	73
3b	70
3c	54
3d	52

Ejemplo 3 Preparación de 4-bencil-cromanos 5a-5k de acuerdo con el Esquema 3

Esquema 3

N



4a	87	0,85 (Tolueno/éter dietílico 1 1)
4b	75	0,81 (Heptano/acetato de etilo 7 3)
4c	82	0,87 (Heptano/acetato de etilo 7 3)
4d	32	0,83 (Heptano/acetato de etilo 7 3)
4e	60	0,82 (Heptano/acetato de etilo 7 3)
4f	72	0,84 (Heptano/acetato de etilo 7 3)
4g	76	0,86 (Heptano/acetato de etilo 7 3)
4h	47	0,73 (Heptano/acetato de etilo 7 3)
4i	57	0,81 (Heptano/acetato de etilo 7 3)
4j	92	0,80 (Heptano/acetato de etilo 4 1)
4k	95	0,50 (Heptano/acetato de etilo 4 1)

1 mmol de uno de los 4-bencil-cromanos sustituidos 4a-k fue disuelto en 35 ml de acetato de etilo. A esta solución se agregó 1 mg de paladio en carbón (10% p/p) por cada 4 mg, y se hizo pasar hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 horas con agitación. El catalizador fue retirado por filtración y lavado con 10 ml de acetato de etilo, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida.

El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (tolueno/éter dietílico o heptano/acetato de etilo), para dar 5a-k puro en 35-98% del rendimiento teórico (véanse las tablas que siguen).

Producto	Rendimiento (% de lo teórico)	Valor de R_f
5a	56	0,52 (Tolueno/éter dietílico 1 1)
5c	52	0,56 (Tolueno/éter dietílico 1 1)
5d	47	0,48 (Tolueno/éter dietílico 1 1)
5f	72	0,49 (Tolueno/éter dietílico 1 1)
5g	76	0,39 (Tolueno/éter dietílico 1 1)
5h	42	0,40 (Heptano/acetato de etilo 2 1)

5i	52	0,57 (Tolueno/éter dietílico 1 1)
5k	64	0,60 (Heptano/acetato de etilo 2 1)

Producto	Rendimiento (% de lo teórico)	¹ H-NMR (δ, CDCl ₃ , 400 MHz)
5b	98	7,37-8,63 (12H), 5,21 (s,1H), 4,82 (s,1H), 4,51 (s,1H), 3,61 (m,1H), 3,40 (dd 1H) 2,75 (dd,1H), 1,74 (m,1H), 1,34 (m,1H), 1,16 (m,1H), 0,30 (t,3H)
5e	85	7,28-8,64 (11H), 5,23 (s,1H), 4,82 (s,1H), 4,51 (s,1H), 3,65 (m,1H) 3,38 (dd,1H), 2,81 (dd,1H), 1,70 (m,1H), 1,35 (m,1H) 1,18 (m 1H), 0,28 (t,3H)
5j	35	7,31-8,66 (11H), 5,11 (s,1H), 4,85 (s,1H), 4,56 (s,1H), 3,66 (m,1H), 3,45 (dd 1H), 2,72 (dd 1H), 1,84 (m,1H), 0,66 (d,3H)

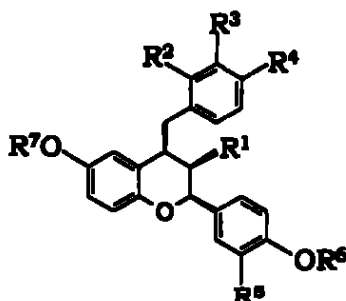
Ejemplo 4 Separación de los enantiómeros del cromano 5k

Los enantiómeros fueron separados usando una columna de HPLC quiral (Chiralpak AD) con hexano/etanol como eluyente

(+)-enantiómero (pureza óptica >95%) [α]_D +10,4 (c = 0,5, dioxano)

(-)-enantiómero (pureza óptica >95%) [α]_D -10,8 (c = 0,5, dioxano)

18

Ejemplo 5 Preparación de acil ésteres 6a y 6b

- 6a** R¹=Et, R⁵=H, R⁶=R⁷=Butyl, R²=R³=R⁴=H
6b R¹=Et, R⁵=H, R⁶=R⁷=Ph, R²=R³=R⁴=H
6c R¹=Et, R⁵=H, R⁶=R⁷=Me, R²=R³=R⁴=H

Fórmula 2

El cromano 5b fue disuelto en piridina seca (5ml/mmol). A esta solución se agregó gota a gota n-butil cloruro o trimetilacetil cloruro (2,2-2,5 eq). La mezcla de reacción fue agitada por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue recogida en acetato de etilo, lavada con solución saturada de cloruro de sodio y secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado por cromatografía (tolueno/éter dietílico) para dar los productos 6a y 6b, respectivamente, con un 60-70% de rendimiento.

R_f = 0,89 (tolueno/éter dietílico 7/3)

Preparación de 6c

1,66 mmol de 5b fue disuelto en 10 ml de dimetilformamida. 3,66 mmoles (2,2 eq) de hidruro de sodio (60% p/p en aceite mineral) fueron agregados a la solución. 9,99 mmoles (6 eq) de yoduro de metilo fueron agregados gota a gota a la solución, con agitación. La mezcla de reacción

fue agitada por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue vertida en 20 ml de agua. El producto fue extraído con 50 ml de diclorometano. La capa orgánica fue lavada dos veces con 15 ml de agua y secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (tolueno/acetato de etilo) para dar el producto 6c con un 53% de rendimiento.

$R_f = 0,92$ (tolueno/éter dietílico 7/3)

Ejemplo 6

Los compuestos de los Ejemplos 3 y 4, y también varios otros compuestos (sintetizados de manera no convencional), fueron analizados en cuanto a su afinidad con los receptores de estrógenos, como agonistas y también como antagonistas.

La determinación de la unión competitiva al receptor de estrógenos α ó β citoplasmático humano a partir de células CHO recombinantes, se usa para estimar la afinidad relativa (razón de potencia) de un compuesto de prueba por los receptores de estrógenos presentes en el citosol de células recombinantes de ovario de hámster chino (CHO), transfectadas en forma estable con el receptor de estrógenos humano α (hER α) ó β (hER β), en comparación con estradiol (E_2).

La actividad estrogénica y antiestrogénica de los compuestos se determina en un bioensayo in vitro con células recombinantes de ovario de hámster chino (CHO), co-transfectadas en forma estable con el receptor de estrógenos humano α (hER α) ó β (hER β), el promotor de oxitocina de rata (RO) y el gen reportero de luciferasa (LUC). La actividad

estrogénica (razón de potencia) de un compuesto de prueba para estimular la transactivación de la enzima luciferasa mediada por los receptores de estrógenos hER α ó hER β , se compara con el estrógeno estándar estradiol La actividad antiestrogénica (razón de potencia) de un compuesto de prueba para inhibir la transactivación de la enzima luciferasa mediada por los receptores de estrógenos hER α ó hER β por el estrógeno estradiol, se compara con el estándar ICI 164 384 (= (7 α ,17 β)-N-butil-3,17-dihidroxi-N-metilestra-1,3,5(10)-trieno-7-undecanamida)

Resultados

Compuesto	Potencia de transactivación	Razón β/α
5a	++	+++
5b	+++	+++
5c	++	+++
5d	+	+++
5e	+++	+++
5f	++	+++
5g	++	+++
5h	+	++
5i	+	++
5j	+++	+++
5k	++	+++
6a	+++	+++
6b	+	+

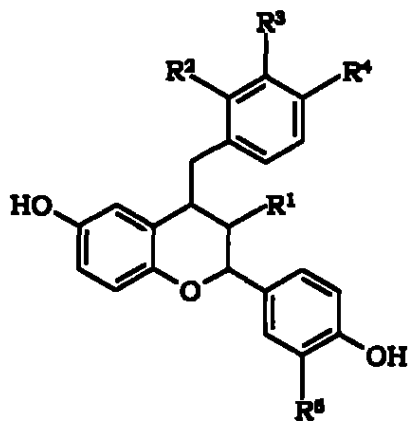
<u>Potencia</u> (% relativa a 17 β -estradiol)	<u>razón β/α</u>
+ entre 0,1-4%	+ entre 3,5-10
++ entre 4-10%	++ entre 10-30

+++ >10%

+++ >30

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de cromano CARACTERIZADO porque tienen la fórmula 1



Fórmula 1

donde

R¹ es (1C-4C)alquilo, (2C-4C)alquenilo o (2C-4C)alquinilo, e independientemente R¹ tiene una orientación cis en relación con el grupo fenilo exocíclico en la posición 2 del esqueleto,

R⁴ es Hal, CF₃, OH ó (1C-2C)alquiloxi,

R², R³ y R⁵ son independientemente H, Hal, CF₃, (1C-4C)-alquilo, (2C-4C)alquenilo o (2C-4C)alquinilo,

o un profármaco del mismo

2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R¹ es (1C-4C)alquilo, donde R¹, el grupo fenilo exocíclico en la posición 2 y el sustituyente exocíclico en la posición 4 del esqueleto de cromano tienen

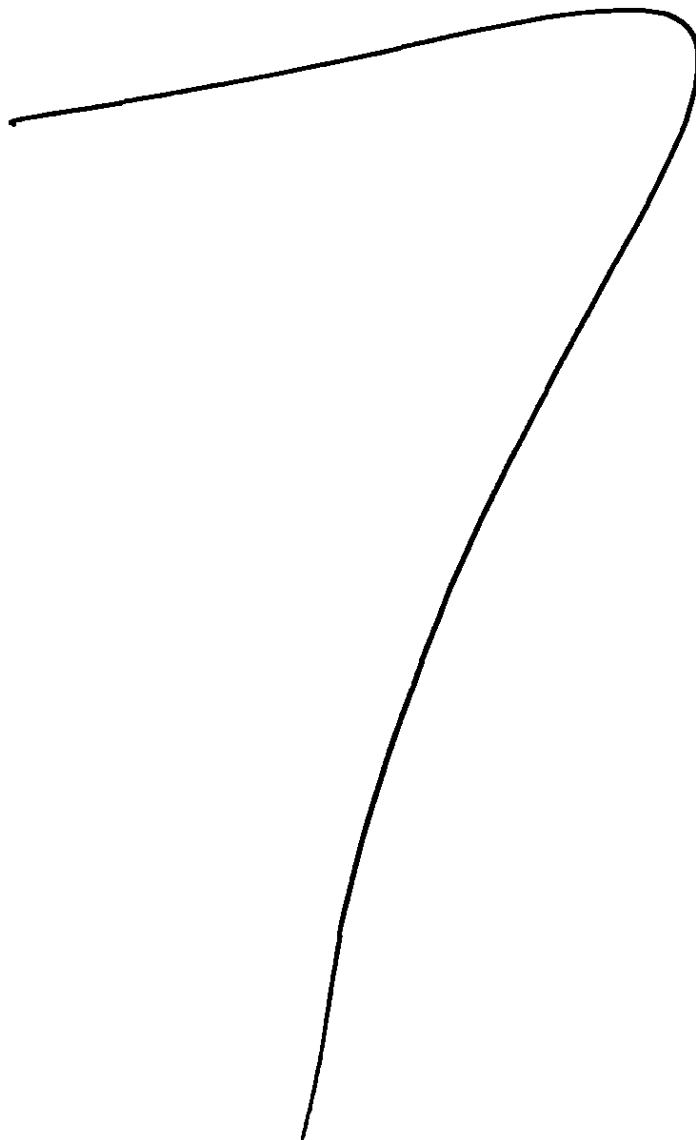
todos una orientación cis, R^2 es H, F ó Cl, R^3 y R^4 son H, R^5 es H ó CH_3

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque R^1 es metilo o etilo y R^5 es H

4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADO porque se usa como un medicamento

5 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, CARACTERIZADO porque sirve para la preparación de un medicamento para el uso en tratamientos relacionados con los receptores de estrógenos

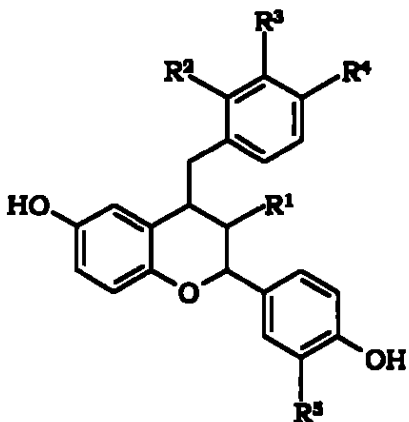
6 Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3



802 572

RESUMEN

La invención proporciona compuestos de cromano que tienen la fórmula 1



Fórmula 1

donde

R^1 es (1C-4C)alquilo, (2C-4C)alquenilo o (2C-4C)alquinilo, e independientemente R^1 tiene una orientación cis en relación con el grupo fenilo exocíclico en la posición 2 del esqueleto, R^4 es Hal, CF_3 , OH ó (1C-2C)alquilo, R^2 , R^3 y R^5 son independientemente H, Hal, CF_3 , (1C-4C)alquilo, (2C-4C)-alquenilo o (2C-4C)alquinilo, y profármacos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para tratamientos relacionados con los receptores de estrógenos

Título

Derivados de cromano como compuestos estrogénicos, y su uso en la fabricación de medicamentos para tratamientos relacionados con los receptores de estrógenos

Description

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

AKZO NOBEL N.V

of / domiciliado (s) en Velperweg 76, 6824

BM Arnhem, THE NETHERLANDS

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa. 831 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente en su caso, o ambos, declararan su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primer o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos. b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este mandato transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above-mentioned. b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement proceedings, tutela, and in general the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights, actions and suits mentioned in (a) for against me (us). And that in all the above-mentioned matters they may substitute this Power of Attorney comprising conciliation, admission of the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this, Dated and signed on 6 AUG 1998

F. G. M. Hermans

in/en Director Patents Pharma

Signature

AKZO NOBEL N.V.

E. H. Reerink

Deputy Director
Legal Affairs

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-179 (MINUTA N° 12.1 i 2.5)

TRADUCCION No. 18.11/98
MARIA ELVIRA MAFUCCI
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 26/9 Min. Justicia

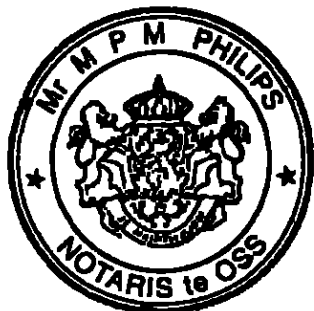
LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

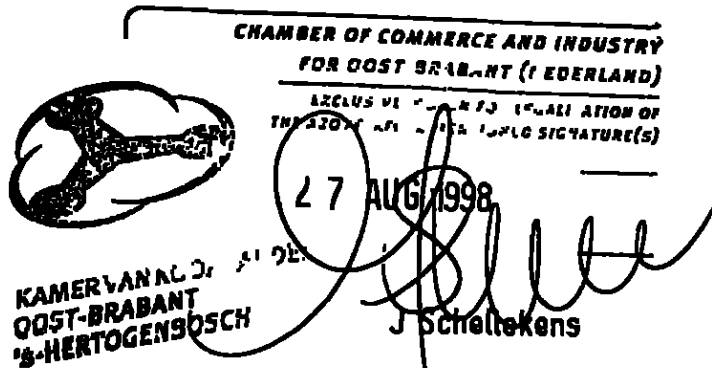
The Colombia Consul must issue a consular certificate, on (1) the legal existence of the company, (2) that it is in accordance with the Power-of-Attorney, (2) that it is in accordance with the exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

Seen for legalization of the signatures
of Mr F G M Hermans and Mr E H Reerink
by me, Mr Martinus Petrus Maria Philips,
notary public at Oss, the Netherlands,
on this 26th day of August 1998



15499

TRADUCCION No 18.11/98
MARIA ELVIRA MARTEL
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



Gezien voor legalisatie van de handtekening van G. H. W. van der Schellekens

s G. H. W. van der Schellekens

9 SEP 1998



De Minister van Buitenlandse Zaken voor deze,

Leges f 20,- H. H. van POORTEN

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Según los artículos 65 del C de P C y 480 del C de Co, si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante



CONSULADO DE COLOMBIA

COLD 112 '4-201-001-3

26

El suscrito Consul de Colombia en La Haya, Holanda,
vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA

Que el Señor **Martinus Petrus Maria PHILIPS**, quien como Notario Publico de Oss , Países Bajos, autenticó las firmas de los signatarios del poder precedente, ejercia en la fecha las funciones indicadas, y su firma corresponde a la registrada en este Consulado

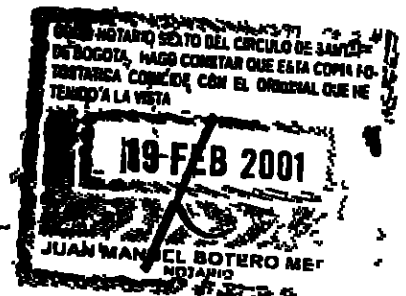
Que la Compañia **AKZO NOBEL N V** es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de los Países Bajos, cumple su objeto conforme a las mismas y se halla registrada en la Camara de Comercio y Fábricas de Centraal Gelderland, Arnhem, bajo el numero 09007809,

Que los Señores **Franciscus Guilielmus Maria HERMANS** y **Engbert Harmen REERINK** signatarios del presente documento, quienes en su carácter de Apoderados de la Empresa **AKZO NOBEL N V** , conjuntamente tienen facultad para ello, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Publico de Oss , Señor **Martinus Petrus Maria PHILIPS**, son los representantes legales de la citada Empresa en este Pais

El Cónsul de Colombia en La Haya, Países Bajos, no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento

Esta certificacion se expide en La Haya, Países Bajos, a los seis (06) dias del mes de Noviembre de mil novecientos noventa y ocho (1998)

Impuesto de Timbre	US\$	6 00
Derechos Consulares	US\$	100 00
Costo Total Pagado	US\$	106 00



Certificación No 206

JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES
CONSUL DE COLOMBIA
LA HAYA

TRADUCCION No 18 11 98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min Justicia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

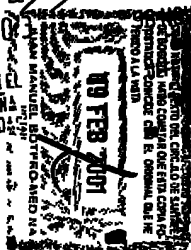
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

30080

19 MAR 11 56

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

LEGALIZACIONES
AFECTA BOTAS O C.

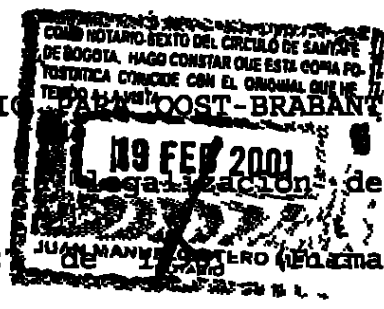


TRADUCCIÓN OFICIAL No 18 11/98 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia por Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual AKZO NOBEL N V otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER) Dado y firmado el 6 de agosto de 1998 (Firma ilegible) F G M Hermans, Director de Patentes Farmacéuticas (Firma ilegible) E H Reerink, Subdirector de Asuntos Jurídicos (Sello Corporativo) AKZO NOBEL N V

(Al dorso) Visto por mí, Sr Martinus Petrus Maria Philips, notario público en Oss, Países Bajos, hoy 26 de agosto de 1998, para legalización de las firmas de F G M Hermans y E H Reerink (Firma ilegible)

(Legalización) CAMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO (PAÍSES BAJOS) Visto exclusivamente para la(s) firma(s) que antecede(n) Agosto 2 (Firma ilegible) J Schellenkens



(Sello en holandés)

(En español) Certificación de las firmas que anteceden y de la existencia legal de AKZO NOBEL N V expedida por el Consulado de Colombia en La Haya el día 6 de noviembre de 1998, bajo el No

206 Firmado JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES, Cónsul de Colombia, La
Haya Pagado impuesto de timbre

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No 300803 del 19 de
NOVIEMBRE de 1998, firmado por el Jefe de Legalizaciones

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación

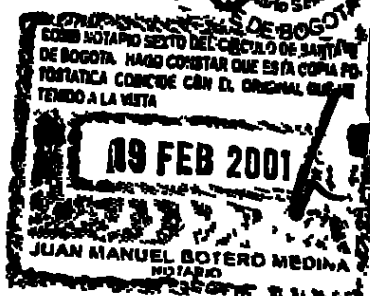
COLO 11214-801-001-3

Id 6

Nov 20/98

Maria E Martelo
TRADUCCION No. 1511/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO VOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) FUE(RO)N POR *[Signature]*
[Signature]
IDENTIFICADOS CON C C No (s)
SANTAFE DE BOGOTÁ *[Signature]* ES(SO)N AUTENTICA(S)
23 NOV. 1998



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
198457
Maria E Martelo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESEMPACA
LAS FIRMAS INDICADAS
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 NOV 24 PM 12 06
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D C

Se
extuare
folio 31
corres-
pondiente a
extracto de
publicación



Expediente No		No de Folio
010 16 343		29
No de Unidades		↓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA ✓	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS	
Observaciones		
Este es el final.		



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

33
30

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 01016343 00000000 Folios 34
Fecha (AMD): 2001-03-01 17:03.31
Tramite : 002 PATENTES D : REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 6 820
FECHA : FEBRERO 7 DE 2001

******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2749336	07/02/2001	10 150,960 00

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

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	356 640 00
TOTAL :			\$ 356 6 00

SON TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

6010 11214-001-066-0

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



31/34

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 01016343 00000000 Folios: 34
Fecha (AMD): 2001-03-01 17:03:31
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

*IT 800.7699 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 01 6,041
FECHA FEBRERO 5 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BAJO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	VALOR PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BAJO CONTABLE	950 901.0 6	274932	05/02/2001	30,074,736.00

***** CONCEPTO *****

CÓDIGO	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL	100,000.00

CON CIERRE DEL PERIODO

RECIBIBLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°

06 11214-001-026-0

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

32 *BS*

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA A

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01016343 00000000 Folios: 34
Fecha (MD): 2001-03-01 17:03 31
Trámite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☒

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@pic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D C

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

REFERENCIA	Radicación No	01-16343
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	1259
	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. 28-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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

26 Abr. 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 invoque 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 este 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