



Clarke, Modet & Co.

COLOMBIA

E-MAIL: clarcomodet@

BOGOTÁ /

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00097184 00000005

Folios: 2

Fecha (RMD): 2003-09-24 16:43:57

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SEÑORES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
MINISTERIO DE DESARROLLO ECONOMICO

REF: EXPEDIENTE No. 00097184 /
FECHA DE LA SOLICITUD: DIC. 21, 2000
SOLICITANTE: SUGEN, INC.
TITULO: 7-AZA-INDOLIN.2.ONAS SUSTITUIDAS EN 4 Y SU USO
COMO INHIBIDORES DE PROTEINA QUINASA

ASUNTO: PAGO TASA ESTUDIO DE FONDO

DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la Sociedad solicitante, por el presente escrito atentamente solicito a Usted que habiéndose surtido la publicación de la presente solicitud, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N°. 527 de fecha ABRIL 30 DE 2003, se proceda con el estudio de fondo.

Para tal fin me permito anexar la tasa correspondiente.

Agradezco continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,

DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Ccr/sr

Anexo: Recibo Nr. 03-49.833 de Julio 16, 2003

471
#76

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 00097184 00000005 Folios: 2
Fecha (AMB): 2003-09-24 16:43:57
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 530 PETICION
Procedencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 49,833
FECHA : JULIO 16 DE 2003

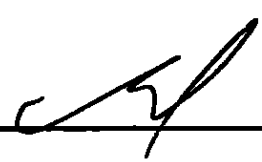
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE RODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9704575	15/07/2003	1,710,000.00
CLARKE RODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9704836	16/07/2003	3,943,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	05 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
	TOTAL :	335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P 396

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00-07184

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 527, DE
FECHA 30 DE ABRIL DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY
EXPIRA EL 29 DE JULIO DE 2003.**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO ____ **X** ____

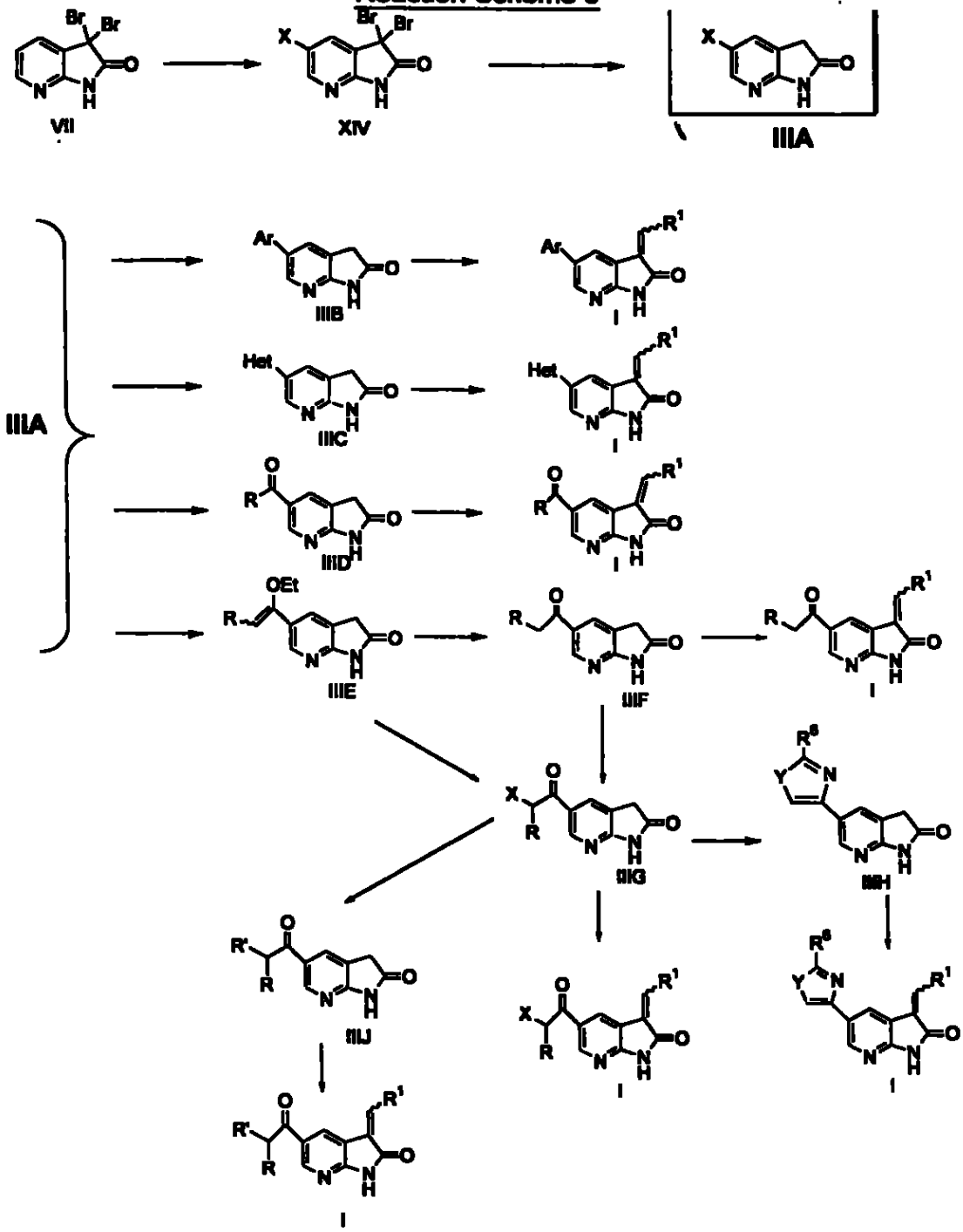
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

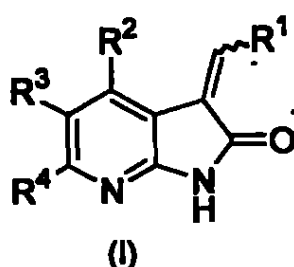
(51) International Patent Classification 6 : C07D 471/04, A61K 31/435 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00)		A1	(11) International Publication Number: WO 99/21859
			(43) International Publication Date: 6 May 1999 (06.05.99)
(21) International Application Number: PCT/EP98/06357		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 8 October 1998 (08.10.98)		Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(30) Priority Data: 9721437.3 10 October 1997 (10.10.97) GB			
(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).			
(72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): CHEUNG, Mui [CN/US]; Glaxo Wellcome Inc., Five Moore Drive, Research Triangle Park, NC 27709 (US). GLENNON, Kimberly, Caroline [US/US]; Glaxo Wellcome Inc., Five Moore Drive, Research Triangle Park, NC 27709 (US). LACKBY, Karen, Elizabeth [US/US]; Glaxo Wellcome Inc., Five Moore Drive, Research Triangle Park, NC 27709 (US). PERL, Michael, Robert [GB/US]; Glaxo Wellcome Inc., Five Moore Drive, Research Triangle Park, NC 27709 (US).			
(74) Agent: REED, Michael, A.; Glaxo Wellcome plc, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).			
(54) Title: AZAOXINDOLE DERIVATIVES			
(57) Abstract			
Compounds of formula (I) where R₁ is optionally substituted phenyl or an optionally substituted phenyl or an optionally substituted heterocyclic ring selected from pyrrole, furan, thiophene, pyrazole or indole are useful as protein kinase inhibitors in diseases characterized by cellular proliferation.		(I)	

Reaction Scheme 6



Claims

1. A compound of formula (I)



wherein:

- 10 R^1 is Het, aryl, or biaryl with said Het, aryl, or biaryl being optionally substituted by one to four substituents selected from the group consisting of R^5 , $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, and OR^5 , where Het and R^5 are as defined below;

- 15 R^2 is H, Het, fused Het, aryl, C_{1-12} aliphatic, -CN, -NO₂, halogen, -OR⁵, -SR⁵, -S(O)R⁵, -NR⁵R⁷, -NR⁵COR⁵, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁷, -NR⁵SO₂R⁵, -NR⁵C(NR⁵)NHR⁵, -COR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁷, -SO₂NR⁵R⁷, -OCONR⁵R⁷, or -C(NR⁵)NR⁵R⁷, where said C_{1-12} aliphatic optionally bears one or two aliphatic chain insertions selected from the group consisting of -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, and -N(R⁵)-, and wherein said Het, fused Het, aryl or C_{1-12} aliphatic are
- 20 optionally substituted by one to three of R^5 , and where Het, fused Het, R^5 and R^7 are as defined below;

- 25 R^3 is H, Het, fused Het, aryl, C_{1-12} aliphatic, CN, NO₂, halogen, -OR⁵, -SR⁵, -S(O)R⁵, -NR⁵R⁷, -NR⁵COR⁵, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁷, -NR⁵SO₂R⁵, -NR⁵C(NR⁵)NHR⁵, -COR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁷, -SO₂NR⁵R⁷, aryl-SO₂NR⁵R⁷, -OCONR⁵R⁷, or -C(NR⁵)NR⁵R⁷, where said C_{1-12} aliphatic optionally bears one to two aliphatic chain insertions selected from the group consisting of -C(O)-, -O-,

-S-, -S(O)-, -S(O₂)-, and -N(R⁵)-, where said Het, aryl or C₁₋₁₂ aliphatic are optionally substituted by one to three of R⁵, and where Het, fused Het, R⁵ and R⁷ are as defined below;

5 R⁴ is H, Het, fused Het, aryl, C₁₋₁₂ aliphatic, -CN, -NO₂, halogen, -OR⁵, -SR⁵,
-S(O)R⁵, -NR⁵R⁷, -NR⁵COR⁵, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁷, -NR⁵SO₂R⁵,
-NR⁵C(NR⁵)NHR⁵, -COR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁷, -SO₂NR⁵R⁷, -OCONR⁵R⁷, or
10 -C(NR⁵)NR⁵R⁷, where said C₁₋₁₂ aliphatic optionally bears one or two aliphatic
chain insertions selected from the group consisting of -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-,
-S(O₂)-, and -N(R⁵)-, and wherein said Het, fused Het, aryl or C₁₋₁₂ aliphatic are
optionally substituted by one to three of R⁵, and where Het, fused Het, R⁵ and R⁷
are as defined below;

15 R⁵ is H, Het, aryl, halogen, or C₁₋₁₂ aliphatic, where said C₁₋₁₂ aliphatic optionally
bears one to two aliphatic chain insertions selected from the group consisting of
-O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, and -N(R⁶)-, where said C₁₋₁₂ aliphatic, aryl, or Het is
optionally substituted by one to four of halogen, another Het or substituted Het,
aryl or substituted aryl, -CN, -NO₂, -R⁶, -SR⁶, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶,
20 -SO₂N(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, -NR⁶CON(R⁶)₂, -NR⁶(NR⁶)NHR⁶, -CO₂R⁶, -CON(R⁶)₂,
-NR⁶SO₂R⁶, -OCON(R⁶)₂, or -NR⁶CO₂R⁶, where substituted Het and substituted
aryl bear substituents that are any of -CN, -NO₂, -R⁶, -SR⁶, -OR⁶, -N(R⁶)₂,
-S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, -NR⁶CON(R⁶)₂, -NR⁶(NR⁶)NHR⁶,
-CO₂R⁶, -CON(R⁶)₂, -NR⁶SO₂R⁶, -OCON(R⁶)₂, or -NR⁶CO₂R⁶ and where Het
and R⁶ are as defined below;

25 R⁶ is H, C₁₋₁₂ aliphatic, Het or aryl, where said C₁₋₁₂ aliphatic, Het or aryl is
optionally substituted by one to three of halogen or OH, and where Het is as
defined below;

30 R⁷ is H or R⁵;

Het is a five to ten membered saturated or unsaturated heterocyclic ring selected from the group consisting of acridine, benzimidazole, benzofuran, benzothiophene, benzoxazole, benzthiazole, carbazole, cinnoline, dioxin, dioxane, dioxalane, dithiane, dithiazine, dithiazole, dithiolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, indole, indoline, indolizine, indazole, isoindole, isoquinoline, isoxazole, isothiazole, morpholine, naphthyridine, oxazole, oxadiazole, oxathiazole, oxathiazolidine, oxazine, oxadiazine, phenazine, phenothiazine, phenoxazine, phthalazine, piperazine, piperidine, pteridine, purine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrroline, quinoline, quinoxaline, quinazoline, quinolizine, tetrahydrofuran, tetrazine, tetrazole, thiophene, thiadiazine, thiadiazole, thiatriazole, thiazine, thiazole, thiomorpholine, thianaphthalene, thiopyran, triazine, triazole, and trithiane;

fused Het is where R^2 and R^3 or where R^3 and R^4 are optionally joined to form a fused ring selected from the group consisting of 5-10 membered aryl rings, 5-10 membered saturated heteroaryl rings or 5-10 membered unsaturated heterocyclyl rings, said heteroaryl or said heterocyclyl rings having one to three heteroatoms where zero to three of said heteroatoms are N and zero to one of said heteroatoms are O or S and where said fused ring is optionally substituted by one to three of R^5 , where R^5 is defined above;

and the pharmaceutically acceptable salts, biohydrolyzable esters, biohydrolyzable amides, biohydrolyzable carbamates, biohydrolyzable carbonates, biohydrolyzable ureides, solvates, hydrates, affinity reagents or prodrugs of (I) as defined above.

2. A compound of formula (I) as claimed in claim 1 wherein:

R^1 is Het, aryl, or biaryl with said Het, aryl, or biaryl being optionally substituted by one to four substituents selected from the group consisting of R^5 , $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, and OR^5 , where Het and R^5 are as defined below;



US005719135A

United States Patent [19]
Buzzetti et al.

[11] **Patent Number:** 5,719,135
[45] **Date of Patent:** Feb. 17, 1998

[54] **SUBSTITUTED 3-ARYLIDENE-7-AZAOXINDOLE COMPOUNDS AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION**

[75] **Inventors:** Frances Buzzetti, Monza; Gabriella Maria Brasca, Cusago; Antonio Longo, Milan; Dario Ballinari, San Donato Milanese, all of Italy

[73] **Assignee:** Pharmacia S.p.A., Milan, Italy

[21] **Appl. No.:** 669,315

[22] **PCT Filed:** Oct. 30, 1995

[86] **PCT No.:** PCT/EP95/04247

§ 371 Date: Jul. 9, 1996

§ 102(e) Date: Jul. 9, 1996

[87] **PCT Pub. No.:** WO96/16964

PCT Pub. Date: Jun. 6, 1996

[30] **Foreign Application Priority Data**

Nov. 28, 1994 [GB] United Kingdom 942997

[51] **Int. Cl.⁴** A61K 31/675; A61K 31/44; C07D 401/00; C07D 471/02

[52] **U.S. Cl.** 514/81; 514/234.5; 514/255; 514/300; 544/127; 544/362; 546/21; 546/23; 546/113

[58] **Field of Search** 546/21, 23, 113; 544/127, 362; 514/81, 234.5, 255, 300

[36] **References Cited**

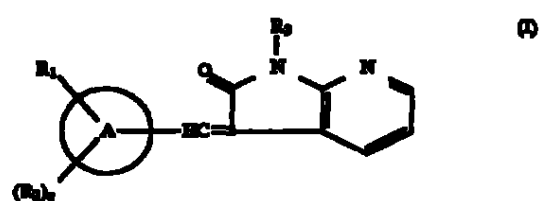
FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO 94/14808 7/1994 WIPO.

Primary Examiner—Mukund J. Shah
Assistant Examiner—Brenda Coleman
Attorney, Agent, or Firm—Oblon, Spivak, McClelland, Moler & Neustadt, P.C.

[57] **ABSTRACT**

The present invention relates to compound of formula (I)



wherein

A is benzene, naphthalene, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene, quinoline, isoquinoline, indole or 7-azaindole;

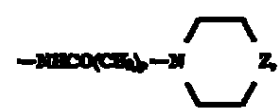
R₁ is —H, —CN, —SO₂R₆, —SO₂NHR₆, —



—COOR₆, —CONHCH₂(CHOH)_nCH₂OH,



—NR₆, —N(CH₂CH₂OH)_m, —NHCH₂(CHOH)_nCH₂OH, —NHCONH₂, —NH—C(NH₂)—NH, —NHCO(CHOH)_nCH₂OH,



—NHSO₂R₆, —OR₁₀, —OCH₂(CHOH)_nCH₂OH, —OOC(CHOH)_nCH₂OH, —OPO(OH)₂, —CH₂NH₂, —C(NH₂)—NH, —CH₂NHC(NH₂)—NH,



—CH₂OH, —CH₂OOC(CHOH)_nCH₂OH, —CH₂OPO(OH)₂ or —PO(OH)₂;

R₂ is C₁–C₆ alkyl, halogen, or hydroxy;

R₃ is —H or C₁–C₆ alkyl;

R₄ is —H, C₁–C₆ alkyl or —CH₂(CHOH)_nCH₂OH;

R₅ is —H, C₁–C₆ alkyl, —CH₂(CHOH)_nCH₂OH or —(CH₂)_mNMe₂;

R₆ is —H, C₁–C₆ alkyl or —CH₂(CHOH)_nCH₂OH;

each of R₇ and R₈ independently is —H or C₁–C₆ alkyl;

R₉ is methyl or tolyl;

R₁₀ is —H, C₁–C₆ alkyl, or C₂–C₆ alkanoyl;

Z is >CH₂, >O, >NH, or >NCH₂CH₂OH; n is zero or 1;

m is 2 or 3; p is 1, 2 or 3; q is zero, 1 or 2;

and the pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as tyrosine kinase inhibitors.

13 Claims, No Drawings

The compounds of formula (III) are known or may be obtained by known methods from known compounds. E.g. according to March and Carta (Tetrahedron Letters, 1987, 28, 4027) the parent compound is obtained by brominating indole with pyridinium bromide perbromide to give 3,3-dibromo-7-azaindole which is then reduced to 7-azaindole with zinc in acetic acid.

A compound of formula IV), (V) , (VI), (VII) or (VIII) that is a compound of formula (I) wherein R₁ is, respectively, —NH₂, —OH, —COOH, —CN or —CH₂Cl, may be obtained by condensation of a compound of formula (II) wherein R₁ is —NH₂, —OH, —COOH, —CN or —CH₂Cl respectively, and R₂ and A are as defined above, with a compound of formula (III) according to process step a).

When in the new compounds of the present invention and in the intermediate products used for their preparation groups are present which need to be protected before submitting them to the hereabove illustrated reactions, they may be protected before the reaction takes place and then deprotected at the end of the reaction, according to well known methods in organic chemistry.

The compounds of the invention possess specific tyrosine kinase inhibiting activity. It is believed that tyrosine kinase inhibitors may be of great importance in the control of uncontrolled cellular reproduction, i.e. in cellular reproduction disorders. Hence, the compounds according to the present invention can be useful in the treatment of pathological proliferation disorders in mammals, including humans. Typical examples of such disorders are tumors, including leukemia, and psoriasis. The compounds of the invention can also be useful in inhibiting the development of the atherosclerotic plaque and in the control of angiogenesis and as anti-metastatic agents. Recent studies on the molecular basis of the neoplastic transformation have identified a family of genes, designed oncogenes, whose aberrant expression causes tumorigenesis. For example, the RNA tumor viruses possess such an oncogene sequence whose expression determines neoplastic conversion of infected cells. Several of their oncogene-encoded proteins, such as pp60^{src}, p70^{src}, p130^{src} and p70^{src} display protein tyrosine kinase activity, that is they catalyze the transfer of the gamma-phosphate from adenosine triphosphate (ATP) to tyrosine residues in protein substrate. In normal cells, several growth factor receptors, for example the receptors for PDGF, HGF, α-TGF and insulin, display tyrosine kinase activity. Binding of the growth factor (GF) activates the receptors tyrosine kinase to undergo autophosphorylation and to phosphorylate closely adjacent molecules on tyrosine. Therefore, it is thought that the phosphorylation of these tyrosine kinase receptors plays an important role in signal transduction and that the principal function of tyrosine kinase activity in normal cells is to regulate cell growth. Perturbation of this activity by oncogenic tyrosine kinases that are either overproduced and/or display altered substrate specificity may cause loss of growth control and/or neoplastic transformation. Accordingly, a specific inhibitor of tyrosine kinase can be useful in investigating the mechanism of carcinogenesis, cell proliferation and differentiations and it can be effective in the prevention and chemotherapy of cancer and in other pathological proliferative conditions, for instance as mentioned above.

The tyrosine specific protein kinase activity of the compounds of the invention is shown, e.g., by the fact that they are active in the in-vitro and in-vivo test described herebelow.

In-Vitro Assay
p45 v-abl Kinase Purification

The enzyme used in our tests was the p45 v-abl tyrosine kinase which represents the catalytic domain of the Abelson tyrosine kinase (isolated from the Abelson murine leukemia virus). The p45 v-abl kinase was produced and isolated as described by Wang et al. in J. Biol. Chem. 260, 64 (1985) and by Ferguson et al. in J. Biol. Chem. 260, 3652 (1985) and in Biochem. J. 257, 321 (1989).

p45 v-abl Kinase Assay

(Val¹⁹)-Angiotensin II phosphorylation was performed by incubation with 40 ng of purified abl-kinase and (γ³²-p)ATP, in 50 μl of buffer containing Tris-HCl 25 mM, pH 8.0, MgCl₂ 10 mM and dithiothreitol 0.1 mM (kinase buffer). The reaction mixture was incubated for the indicated time at 30° C. and the reaction stopped by adding 50 μl of 5% trichloroacetic acid. After a brief incubation on ice, tubes were centrifuged. The supernatants were spotted on phosphocellulose paper squares (Whatman P-81) and washed extensively in acetic acid. The radioactivity bound to dried phosphocellulose squares was measured in a liquid scintillation counter. IC₅₀ values were calculated from triplicated determinations of each experimental point. Each inhibitor was tested at concentrations ranging from 0 to 400 μg in the presence of fixed concentrations of peptide (2 mM) and ATP (50 μM).

In-Vivo Assay

K562 Cell Growth Inhibition Assay

K562 cells, a human myelogenous leukemia cell line, were seeded into a 24 wells tissue culture plate (Falcon 3047) (10000/well) in the presence of increasing concentrations of the compounds. After 72 h, cells were harvested and were counted using a cell counter (Coulter Counter-2M). The percent of inhibition was evaluated in respect to the untreated control cells.

The inhibitory activity data for a representative group of compounds according to the present invention, obtained both in the in-vitro p45 v-abl kinase assay and in the in vivo human chronic myeloid leukemia K562 cell growth inhibition assay described above, are set out in the following Table I.

TABLE I

Compound	IC ₅₀ (μM)	
	v-abl	K562
3-[(7-methyl-3-yl(methylamino))-7-azaindole]	1.04	3.89
3-[(1,4-dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-2-yl(methylamino))-7-azaindole]	2.14	2.26
3-[(5-methyl-3-indolyl(methylamino))-7-azaindole]	0.08	2.21
3-[(2-methyl-3-indolyl(methylamino))-7-azaindole]	0.04	2.61

In view of their high activity and low toxicity, the compounds of the invention can be used safely in medicine. For example, the approximate acute toxicity (LD₅₀) of the compounds of the invention in the mouse, determined by single administration of increasing doses and measured on the seventh day after the treatment was found to be negligible.

The compounds of the invention can be administered in a variety of dosage forms, e.g. orally, in the form of tablets, capsules, sugar or film-coated tablets, liquid solutions or suspensions; rectally, in the form of suppositories; parenterally, e.g. intramuscularly, or by intravenous injection.

5,719,135

21

hydrochloric acid (2 ml, 2 mmol) and the resulting mixture was evaporated to dryness under vacuum thus giving pure title compound in about 100% yield.

$C_{14}H_{11}N_3O \cdot HCl$ calcd: C 61.43 H 4.42 N 15.35 Cl 12.95
found: C 61.35 H 4.39 N 15.31 Cl 12.81

MS m/z 273

EXAMPLE 16

3-(4-aminophenylmethylene)-7-azaindole
trifluoroacetate salt

To a solution of 3-(4-aminobenzylidene)-7-azaindole (0.237 g, 1 mmol) in ethanol (10 ml) was added trifluoroacetic acid (0.114 g, 1 mmol) and the solution was concentrated under vacuum to a small volume. Ether was added to precipitate the salt, the mixture was ice-cooled, the solid was filtered off, washed with cold ether and essicated under vacuum. Thus almost pure title compound was obtained in about 90% yield.

$C_{14}H_{11}F_3N_3O$ calcd: C 54.71 H 3.44 N 11.96 F 16.23
found: C 54.65 H 3.35 N 11.85 F 16.25

MS m/z 351

EXAMPLE 17

7-azaindol-3-carboxaldehyde

A solution of 7-azaindole (23.6 g, 0.20 mol) and hexamethylenetetramine (42 g, 0.30 mol) in 33% acetic acid (84 g, 1.4 mol and 168 ml H_2O) was refluxed for 6 h. The resulting clear yellow solution was diluted with water, and the product was allowed to crystallize in the refrigerator overnight. Recrystallization of the crude product from water gave almost pure title compound in 50% yield (14.9 g).

m.p. 216°-218° C.

$C_8H_6N_2O$ calcd: C 65.74 H 4.13 N 19.17 found: C 65.65
H 4.05 N 19.05

MS m/z 146

EXAMPLE 18

Tablets each weighing 0.150 g and containing 25 mg of the active substance, can be manufactured as follows: Composition (for 10,000 tablets):

3-[(3,5-di- <i>t</i> -butyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-7-azaindole	250 g
Lactose	800 g
Corn starch	415 g
Talc powder	30 g
Magnesium stearate	5 g

The 3-[(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphenyl)methyl]-7-azaindole, the lactose and half the corn starch are mixed; the mixture is then forced through a sieve of 0.5 mm mesh size.

Corn starch (10 g) is suspended in warm water (90 ml) and the resulting paste is used to granulate the powder. The granulate is dried, comminuted on a sieve of 1.4 mm mesh size, then the remaining quantity of starch, talc and magnesium stearate are added, carefully mixed and processed into tablets.

EXAMPLE 19

Capsules, each dosed at 0.200 g and containing 20 mg of the active substance can be prepared. Composition for 500 capsules:

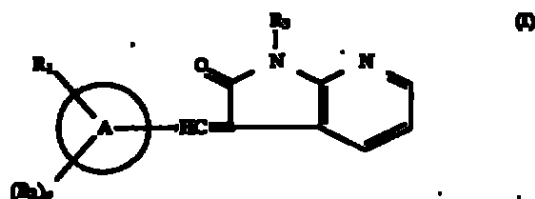
22

3-[(7-azaindol-3-yl)methyl]-7-azaindole	10 g
Lactose	80 g
Corn starch	5 g
Magnesium stearate	5 g

This formulation is encapsulated in two-piece hard gelatin capsules and dosed at 0.200 g for each capsule.

We claim:

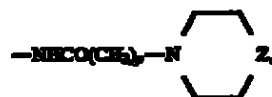
1. A compound of formula (I)



wherein

A is benzene, naphthalene, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene, quinoline, isoquinoline, indole or 7-azaindole;

R_1 is $-H$, $-CN$, $-SO_2R_4$, $-SO_2NHR_5$,



(OH)₂ or $-PO(OH)_2$;

R_2 is C_1-C_6 alkyl, halogen, or hydroxy;

R_3 is $-H$ or C_1-C_6 alkyl;

R_4 is $-H$, C_1-C_6 alkyl or $-CH_2(CHOH)_nCH_2OH$;

R_5 is $-H$, C_1-C_6 alkyl, $-CH_2(CHOH)_nCH_2OH$ or

$-(CH_2)_nNMe_2$;

R_6 is $-H$, C_1-C_6 alkyl or $-CH_2(CHOH)_nCH_2OH$;

each of R_7 and R_8 independently is $-H$ or C_1-C_6 alkyl;

R_9 is methyl or tolyl;

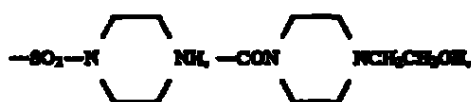
5,719,135

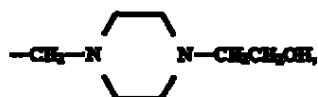
23

 R_{10} is $-H$, C_1-C_8 alkyl or C_2-C_8 alkanoyl; Z is $>CH_2$, $>O$, $>NH$ or $>NCH_2CH_2OH$; n is zero or 1; m is 2 or 3; p is 1, or 3; q is zero, 1 or 2;

and the pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of formula (I) according to claim 1 wherein:

 A is benzene, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene, quinoline, indole or 7-azaindole; R_1 is $-H$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CN$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$,
 $-COOMe$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2(CHOH)CH_2OH$, $-NHCONH_2$, $-NHC(NH_2)=NH$, $-NHCO(CHOH)CH_2OH$,

 $-NHSO_2Me$, $-OCH_2(CHOH)CH_2OH$, $-OOCCH_2OH$, $-OOO(CHOH)CH_2OH$, $-OH$, $-OMe$, $-OPO(OH)_2$, $-CH_2NH_2$, $-C(NH_2)=NH$,
 $-CH_2OH$, $-PO(OH)_2$; R_2 is C_1-C_8 alkyl or hydroxy; R_3 is $-H$; q is zero, 1 or 2;and the azaxindolylidene substituent is linked to position 1 or 2 when A is naphthalene or 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene, to position 4 or 5 when A is quinoline, to position 3 when A is indole or 7-azaindole, whereas the R_1 substituent is linked to the other ring moiety when A is bicyclic, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.3. A compound which, when appropriate, may be either a Z or an E -diastereomer or a Z,E -mixture of said diastereomers, selected from a group consisting of:3-[(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-hydroxyphenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenylmethylene]-7-azaxindole;

3-[(4-methoxyphenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-aminophenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-diethanolaminophenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-glyceroylamidophenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-((3-piperidinopropionylamino)phenyl)methylene)-7-azaxindole;

3-[(4-ureidophenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-methylaminophenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-guanidinophenyl)methylene]-7-azaxindole;

24

3-[(4-sulfophenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-*N,N*-piperazinylsulfamoylphenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[4-sulfamoylphenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[4-aminomethylphenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[4-amidinophenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[4-phosphonoxymethylphenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[4-carboxymethylphenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[4-carbomethoxymethylphenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-hydroxymethylphenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[4-(2,3-dihydroxypropylamino)phenylmethylene]-7-azaxindole;

3-[(4-glycolylmethylphenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-phosphonophenyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-hydroxyethylpiperazin-1-ylmethyl)phenylmethylene]-7-azaxindole;

3-[4-(*N,N*-(4'-hydroxyethyl)piperazinylcarbonyl)phenylmethylene]-7-azaxindole;

3-[4-sulfophenylmethylene]-7-azaxindole sodium salt;

3-[4-aminophenylmethylene]-7-azaxindole hydrochloride;

3-[4-aminophenylmethylene]-7-azaxindole trifluoroacetate;

3-[(3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(1,4-dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[3-(2,3-dihydroxypropoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(3-methoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-diethanolamino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-glyceroylamino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[4-((3-piperidinopropionylamino)-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-ureido-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-methylamino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-guanidino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-sulfo-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-*N,N*-piperazinylsulfamoyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-sulfamoyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-amidino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-phosphono-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-carboxy-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-carbomethoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphth-1-yl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(4-quinolyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(8-hydroxy-5-quinolyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(8-sulfo-5-quinolyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(8-sulfamoyl-5-quinolyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(8-aminomethyl-5-quinolyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(2-methyl-3-indolyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(3-indolyl)methylene]-7-azaxindole;

3-[(5-hydroxy-3-indolyl)methylene]-7-azaxindole;

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D.C., 21 de junio de 2008

Doctora

DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN

(Apoderado)

ASUNTO

Radicación 00097184
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios 015

06917

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 327 a 455) y las reivindicaciones 1 a 35 (Folios: 456 a 471).

La presente solicitud reivindica prioridad americana N° US60.171288 de 21 de diciembre de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de Invención:

La presente solicitud se titula: "7-aza-Indoln-2-onas sustituidas en 4 y su uso como inhibidores de proteína quinasa".

El objeto de la presente solicitud se refiere a inhibidores de proteína quinasa, composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que los incluyen, y métodos para su uso para el tratamiento y prevención de una enfermedad como por ejemplo cáncer.

Según la descripción, la transducción de la señal celular es un mecanismo por medio del cual los estímulos externos que regulan los procesos celulares se transmiten desde los receptores en la superficie de una célula a su interior. Uno de los mecanismo bioquímicos clave de transducción de la señal involucra la fosforilación reversible de proteínas. El grado de fosforilación de una proteína que puede afectar su conformación, actividad enzimática, y localización celular, se modifica a través de las acciones recíprocas de las proteína quinasas (pKs) y de las proteínas fosfatasas. Así, la regulación o falta de regulación de las proteínas quinasas puede tener un gran efecto sobre el comportamiento celular.

Durante la transducción de la señal celular, la función de cada receptor quinasa está determinada por su patrón de expresión, disponibilidad de ligando y la matriz de las vías transducción de la señal descendente que activa. Las proteínas quinasas han sido relacionadas como objetivos en desórdenes del sistema nervioso central (tales como Alzheimer), desórdenes inflamatorios (tales como psoriasis), enfermedades del hueso (tales como osteoporosis), aterosclerosis, restenosis, trombosis, desórdenes metabólicos (tales como diabetes) y enfermedades infecciosas (tales como infecciones virales y fúngicas).

Se ha dirigido una significativa cantidad de investigación al descubrimiento de compuestos que afectan actividad de proteína quinasa debido a que la regulación y/o inhibición de las proteína quinasas puede ayudar en el tratamiento y/o prevención de una variedad de enfermedades. A pesar de la gran cantidad de compuestos que se ha informado que inhiben la actividad de proteína quinasa, aún existe una necesidad de compuestos que se puedan usar en el tratamiento y/o prevención del cáncer y otras enfermedades en humanos. En parte, esto se debe a la biodisponibilidad, toxicidad y otros problemas que hacen que muchos de los inhibidores de proteína quinasa conocidos no sean apropiados para su desarrollo clínico.

De acuerdo con la presente solicitud, ésta, se encuentra dirigida en parte a compuestos que modulan la transducción de la señal por proteína quinasa (PK) afectando la actividad enzimática de las tirosina quinasas y por lo tanto interfiriendo con las señales que ellas transducen.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula I (ver folio: 456) o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato, clatrato, o prodroga del mismo.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/407.

Respecto de los artículos 28 y 30:

El artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla."

De acuerdo con lo anterior, el título de la solicitud debe modificarse de tal manera que no haga alusión al uso farmacológico de los compuestos solicitados.

A lo largo de la solicitud aparecen algunas hojas con espacios en blanco, lo cual puede conllevar a confusión. Algunas fórmulas de la solicitud (descripción y reivindicaciones) se ven borrosas lo cual dificulta su visualización y posterior proceso de escaneo.

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

De acuerdo con lo anterior, las reivindicaciones no son claras por cuanto conllevan a ambigüedad y confusión por tener palabras como por ejemplo: "opcionalmente

sustituido", "metileno sustituido" (no se dice cuáles grupos son los sustituyentes).

En la fórmula I de la reivindicación 1 (ver folio: 456) se dice que "R2 y R3 tomados juntos de un metilindeno opcionalmente sustituido o un anillo de 3 a 7 miembros que comprende opcionalmente 0-3 heteroátomos", no es acorde con lo revelado en la reivindicación 11, especialmente, donde se muestran compuestos más específicos; el grupo correspondiente a R2 y R3 tomados juntos, al parecer es un pirrol, según dicha reivindicación 11.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 se establece: "No serán patentables: a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; b) las invenciones cuya explotación comercial en el País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales, o para preservar los vegetales o el medio ambiente. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria a la salud o la vida de las personas, de los animales, o para la preservación de los vegetales o del medio ambiente sólo por razón de existir una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos; d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es): 25 a 35 (Folios: 469 a 471), que se refiere(n) a un método para regular, modular o inhibir la actividad de la proteína quinasa, no es (son) patentable(s).

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 21/12/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	WO 99/21859	Azaoxindole derivatives	6 de mayo de 1999
2	US 5719135	Substituted 3-arylidene-7-azaoxindole compounds and process for their preparation	17 de febrero de 1998

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto ó de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

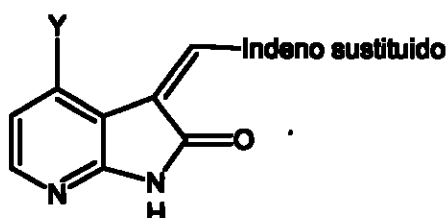
Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

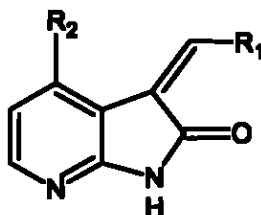
La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 00097184, se refiere a:

Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula I:



Donde Y es un anillo mono o bíciclico de 5 a 10 miembros saturado, insaturado o aromático que comprende 0-3 heteroátomos y opcionalmente sustituido.

La anterioridad: WO99/21859 (folios: 478 a 482), se relaciona con: compuestos derivados de azaoxindol y tienen la siguiente fórmula:



Donde:

- R₁ es Het, arilo o biarilo. Het es un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros saturado o insaturado, seleccionado, entre otros de: Indol, pirrol, pirroldina, indolina, pirazol, etc.
- R₂ es H, Het, Het fusionado, arilo, entre otros.

Este documento revela compuestos iguales a compuestos de la presente solicitud, por cuanto en la presente solicitud el grupo correspondiente a R1 en la anterioridad puede tener los mismos significados, lo mismo sucede con el grupo correspondiente a R2 en la anterioridad, es decir, Y en la presente solicitud.

Como se observa, el objeto de esta solicitud puede ser idéntico a lo comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que podría no cumplir con el requisito de Novedad.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Los compuestos de la presente solicitud son derivados de 7-aza-indolin-2-onas que son inhibidores de quinasa; el documento US 5719135 (folios: 483 a 486) menciona compuestos de 3-arílden-7-azaoxindol que son también inhibidores de quinasa y tienen una estructura química muy semejante a la de compuestos de la actual solicitud. Este documento junto con el documento WO 99/21859 (folios: 478 a 482) le sugieren a una persona medianamente versada en la materia las sustituciones del núcleo central de los compuestos (Indolil-2-ona).

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades WO 99/21859 US 5719135.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

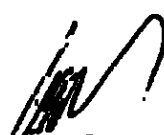
El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 99/21859	1 a 24	Novedad y Nivel Inventivo
2	US 5719135	1 a 24	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 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 JUN 2006

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 995	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°:
-----------------------------	---	-----------------------------------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-87184

EDICTO No. 18088

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 28183 de 28-OCT-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "7-AZA-INDOLIN-2-ONAS SUSTITUIDAS EN 4 Y SU USO COMO INHIBIDORES DE PROTEINA QUINASA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Dña Maria Rodriguez D'Aleman, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de Sugan, Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

26 OCT. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO MARIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 20-NOV-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 18088

Este edicto se desliza hoy 01-DIC-2006 a las cinco (5:00 p.m.)