S

BRIGARD&
CASTRO
PRONEDAD INTELECTUAL

As. 90.907

Seæora

CARRERA 7 # 71 21 TORRE B PISO 4
BOGOTA - COLOMBIA

TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 74222 00 (571) 3214045
www.bc.com.co
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

IIIIIIIIIIiIUhIIIIIIIIIUIiiIiI(IIIIIIIIH No. 03-039926- -00004-0000
Fe’::h 2:0-2-9 165343 Dep. 2020 NUECREACIONI 1 Ti Y’I Eve 379 FASENACIONALI1
Ti TiES REQUE Folios: 19

JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. I]

REF: Expediente No. 03 039 926 - solicitud de patente de invenciOn a favor
de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Respuesta a oficio No. 15913 del 7 de diciembre de 2007

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY segun lo acredita el documento de poder presentado ante esa DivisiOn, me permito dar respuesta a las observaciones de carÆcter tØcnico y juridico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesiOn de la patente de acuerdo con la Decision 486 segün el concepto tØcnico No. 2152 notificado por fijaciôn en lista de fecha 7 de diciembre de 2007.

Con elfin de superar las objeciones por falta de novedad y altura inventiva presentadas por el senor examinador, se adjunta un nuevo capItulo reivindicatorio con I - 23 reivindicaciones que no adiciona materia nueva ni extiende el alcance de la solicitud como se presentô originalmente.

AsI mismo, en atenciOn a las objeciones presentadas por el senor examinador, se corrige el tItulo de la solicitud, modificÆndolo por "COMPUESTOS DE CARBOXAMIDA Y BENZAMIDA PIRROLOTRIAZINA UTILES COMO INHIBIDORES DE QUINAZA"

BRIGARD&
CASTRO
PROPEDAD INTELECTUAL

2

El seæor examinador objeta tamblØn la claridad de la reivindicaciOn 7 por presentar tØrminos como alquilo, alquilo sustituido y heteroarilo. Aunque la descripciOn define de manera especifica dichos tØrminos, con el fin de mejorar la claridad de la solicitud se ha corregido la reivindicaciôn 7, actual reivindicaciôn 1, para incluir las definiciones proporcionadas por la descripciôn.

En cuanto a Ia objeción por excepciones a la patentabilidad, el nuevo capItulo reivindicatorio anexo ha eliminado las reivindicaciones I - 6 y 30 - 31, acogiendo la sugerencia del seæorexaminador.

Por ültimo, el seæor examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de lo divulgado por las anterioridades US 5.686.457 (en
adelante Dl) y EP 0713876 (en adelante D2). De acuerdo con el seæor examinador, los documentos citados enseæancompuestos similares a los de
la presente solicitud, y los ligeros cambios realizados por el solicitante no
parecen conferirle a los mismos un efecto sorprendente o inesperado que los
diferencie del arte previo y demuestre que se ha hecho un avance en el

0 estado de la tØcnica. Al respecto el solicitante quisiera hace la siguiente
anotación.

El seæor examinador podrÆ apreciar quela posiciOn de los Ætomos de
nitrogeno en los anillos de triazina de las anterioridades citadas es diferente a
la posiciôn de los Ætomos de nitrOgeno en las mismas molØculas de la
presente solicitud. No resulta claro como el seæor examinador puede
considerar que esta diferencia no le concede un efecto tØcnico inesperado, una ventaja o mejorla cuando nada en el arte previo le permitirla inferir al tØcnico con habilidad en la materia que modificar la posición de los Ætomos de nitrOgeno pueda Ilevar a un compuesto funcional.

2

BRIGARD&
CASTRO
PROPEDAD INTELECTUAL

3

en la materia permite derivar, de manera obvia, la materia objeto de la solicitud. En este caso particular nada en el arte previo enseæao sugiere que la reubicaciOn de los Ætomosde nitrOgeno permita obtener una molØcula que sirva como inhibidor do cinasa p38 como la de la presente solicitud. AdemÆs, no es claro de quo manera los conocimientos del tØcnico con habilidad ordinaria en la materia, en combinaciôn con las anterioridades Dl y D2, le motivarlan a cambiar la posiciôn de los Ætomos de nitrOgeno con alguna esperanza de obtener una molØcula funcional con algUn tipo de actividad inhibidora de la cinasa p38.

Las molØculas del arte previo son diferentes. La presente solicitud no se limita a reemplazar sustituyentes, esta desarrollando compuestos no divulgados ni sugeridos por ninguna do las anterioridades citadas cuyas caracterIsticas y propiedades no forman parte del conocimiento general del tØcnico con habilidad ordinaria en la materia. Por lo tanto la solicitud es claramente inventiva por sobre al arte previo.

En vista do lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, en base al nuevo capItulo reivindicatorio presentado y a los argumentos anteriores ya que, en opinion del solicitante, la presente invenciOn cumple con los requisitos de claridad y ademÆs los de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decision 486.

De la Seæora Jefe,

AZPAB

AAN 1 NA SARMIENTO
T.P. No. 57.492 del C.SJ.
C.C. 80.410.337 de Usaquen
Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

’)fl ’)AAO

0

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Un compuesto que tiene la fOrmula (II):

(1-13)n

rAjR18

o su sal, profÆrmacoo solvato de aceptación farmacØutica, en donde:
R3 es metilo, CE3, o CH3; R5 es hidrogeno o alquilo;
Y es -C(=O)NR23-, -NR23C(=O)NR23-, -S02NR23, o -NR23S02-;
R18 y R23 se seleccionan de hidrogeno, alquilo, alcoxi, arilo, y arilo sustituido con uno a tres R19, excepto cuando Y es -NR23S02-, R18 es C14alquilo 0 arilo opcionalmente sustituido con uno a tres R19;
X se selecciona de -0-, -OC(=O)-, -S-, -S(=O)-, -SO2-, -C(=O)-, -0O2-,
- NR10-, -NR10C(=O)-, -NR10C(=O)NR11-, -NR100O2-, -NR10S02-,
- NR10S02NR11-, -S02NR10-, y -C(=O)NR10-, o X estÆausente;
R1 es hidrogeno, -CH3, -OH, -OCH3, -SH, -SCH3, -OC(=O)R21, -S(=O)R22, - S02R22, - S02NR24R25, - CO2R21, - C(=O)NR24R25, - NH2, -NR24R25, - NR21S02NR24R25, -NR21S02R22, -NR24C(=O)R25, -NR24CO2R25, -

NR21C(=O)NR24R25, halOgeno, nitro, o ciano;
R2 se selecciona de

a) hidrogeno, a condiciOn que R2 no es hidrOgeno cuando X es -S(0)-, - SO2-, -NR100O2-, 0 -NR1oS02-;
b) alquilo, alquenilo, y alquinilo opcionalmente sustituido con hasta cuatro
R26, o pentafluoroalquilo;
c) arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta tres R27; y
d) heterociclo y cicloalquilo opcionalmente sustituido con ceto (0), hasta tres R27, y/o que tiene un puente carbono-carbono de 3 a 4 Ætomos de

R10 es hidrOgeno o alquilo;
R13 y R19 en cada ocurrencia se seleccionan independientemente de alquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi,
tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, aiquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, C1.. 4alquilsulfonilamina, Æcido sulfónico, alquilsulfonhlo, sulfonamido, y arhioxi,
en donde cada grupo R13 y/o R19 puede sustituirse adicionalmente por hidroxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, arilo, o araiquflo;
R7, R8, R21, R24, y R25 se seleccionan independientemente de hidrôgeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, y heterociclo sustituido;
R22 es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido;
R26 se selecciona de halogeno, trifluorometilo, haloalcoxi, ceto (=0), nitro, ciano, -SR28, -OR25, -NR28R29, -NR28S02, -NR28S02R29, -S02R28, -S02NR28R29,
-0O2R28, -C(=0)R25, -C(=0)NR28R29, -OC(=0)R28, -OC(=0)NR28R29, -
NR28C(=0)R29, -NR25CO2R29, =N-OH, =N-0-alquilo; arilo opcionalmente
sustituido con uno a tres R27; chcloalquilo opcionalmente sustituido con
ceto (=0), uno a tres R27, o que tiene un puente carbono-carbono de 3 a
4 Ætomos de carbono; y heterociclo opcionalmente sustituido con ceto
’ (=0), uno a tres R27, o que tiene un puente carbono-carbono de 3 a 4 Ætomos de carbono; en donde R28 y R29 se seleccionan cada uno independientemente de hidrôgeno, alquilo, alquenilo, arilo, araiquilo, C3..
7cicloalquilo, y C3.7heterociclo, o pueden tomarse juntos para formar un C3..7heterociclo; y en donde cada R28 y R29 a su vez se sustituyen
opcionalmente con hasta dos de alquilo, aiquenilo, halôgeno, haloalquilo,
haloalcoxi, ciano, nitro, amino, hidroxi, alcoxi, alquiltio, fenhlo, bencilo, feniloxi, y benciloxi;
R27 se selecciona de alquilo, R32, y C14aIquilo sustituido con uno a tres R32, en donde cada grupo R32 se selecciona independientemente de halOgeno, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, ciano, -SR30, -OR30, -NR30R31, -NR30S02 - NR30S02R31, -S02R30, -S02NR30R31, -0O2R30, -C(=O)R30, - C(=O)NR30R31, -OC(=0)R30, -OC(=0)NR30R31, -NR30C(=0)R31, -

seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, aiquenilo, arilo, aralquilo, C3..7cicloalquilo, y heterociclo, o pueden tomarse juntos para formar un C3.7heterociclo; y
n es 0, 1 O 2.
Donde:

El tØrmino "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo, no sustituidos de cadena recta o ramificada, de 1 a 20 Ætomosde carbono, preferiblemente 1 a 7 Ætomosde carbono;
La expresiôn "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo no sustituido de I a 4 Ætomosde carbono;
El tØrmino "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alcoxi, oxo (=0), alcanoilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, araiquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan de alquilo, arilo o aralquilo; alcanoilamino, aroiloamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido,
aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, aiquiltiono,
ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo,
sulfonamido, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo,
carbamilo sustituido o casos en donde hay dos sustituyentes en el

0 nitrôgeno seleccionados de alquilo, arilo o aralquilo; alcoxicarbonilo, arilo,

arilo sustituido, guanidino y heterociclos sustituidos o no sustituidos, tales
como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo,
pirimidilo y similares. Cuando el sustituyente en el alquilo se sustituye adicionalmente, lo serÆ con alquilo, alcoxi,arilo, o aralquilo;
El tØrmino "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromÆtico monocIclico 0
bicIclico que tienen 6 a 12 Ætomos de carbono en la porciOn del anillo. Cuando el arilo se sustituye, cada anHlo del arilo puede sustituirse;
El tØrmino "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquHo, carbamilo,

sustituido o aralquilo;
El tØrmino "heteroarilo" se refiere a un grupo aromÆtico por ejemplo, que es un sistema de anillo monociclico de 4 a 7 miembros, bicIclico de 7 a 11 miembros, o tricIclico de 10 a 15 miembros, el cual tiene por lo menos un heteroÆtomoy por lo menos un anillo que contiene un Ætomo de carbono. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroÆtomo puede contener uno o dos Ætomosde oxIgeno o azufre y/o desde uno a cuatro Ætomos de nitrOgeno, con la condición que el nUmero total de heteroÆtomosen cada anillo es cuatro o menos y cada anillo tiene por lo menos un Ætomode carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos biciclicos y triciclicos pueden contener Unicamente Ætomos de carbono y pueden ser saturados, parcialmente saturados, o insaturados.
Los Ætomosde nitrôgeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los Ætomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Grupos heteroarilo que son biciclicos o tricIclicos tienen que incluir por lo menos
un anillo completamente aromÆticopero el otro anillo fusionado o anillos
pueden ser aromÆticosa no aromÆticos;
Un "heteroarilo sustituido" tiene uno a cuatro sustituyentes en uno cualquiera 0
mÆs de los anillos que comprenden el grupo heteroarilo. Los
sustituyentes pueden seleccionarse de grupos heteroarilo monocIclicos
, como pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo,
pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares; grupos heteroarilo
biciclicos como indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxaxolilo,
benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofuranilo, cromonilo,
cumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares; grupos heteroarilo tricIclicos como carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares;
El tØrmino "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 2 a 20 Ætomos de carbono, preferiblemente 2 a 15 Ætomos
de carbono y, muy preferiblemente, 2 a 8 âtomos de carbono, que

alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, aiquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, guanidino, y heterociclos sustituidos y no sustituidos, incluyendo indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares;
El tØrmino ualquinhlou se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 2 a 20 Ætomosde carbono, preferiblemente 2 a 15 Ætomos
de carbono y, muy preferiblemente, 2 a 8 Ætomosde carbono, que tienen
uno a cuatro enlaces triples;
El tØrmino ualquinilo sustituido" se refiere a un grupo aiquinilo sustituido por un
10 sustituyente seleccionado de halo, hidroxi, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi,
. amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, aiquiltiono,
alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo
sustituido, guanidino y heterociclo sustituido o no sustituido, e.g.
imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares;
El tØrmino cicIoalquiIo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo cIclico no aromÆtico saturado o parcialmente insaturado, que contiene
preferiblemente I a 3 anhllos y 3 a 7 carbonos por anillo el cual puede
fusionarse adicionalmente con un anillo carbocIclhco C3-C7 insaturado;
Los tØrminos "heterociclo", heterociclico" y "heterociclo" cada uno se refieren a

0 un grupo cIclico aromÆtico o no aromÆtico,completamente saturado o

insaturado, por ejemplo, el cual es un anillo monocIclico de 4 a 7
miembros, bicIclico de 7 a 11 miembros, o tricIclico de 10 a 15 miembros,
que tiene por lo menos un heteroÆtomo en un anillo que contiene por lo
menos un Ætomo decarbono;
Un "heterociclo sustituido" se sustituirÆ con uno omÆs grupos alquiloo aralquilo
como se describe mÆs arribaen el texto, y/o uno o mÆs gruposdescritos mÆsarriba en el texto como sustituyentes alquilo;
El tØrmino "perfluorometilo" significa un grupo metilo sustituido por uno, dos, o tres Ætomosde flUor;
El tØrmino "perfluoroalquilo" significa un grupo alquilo que tiene de uno a cinco Ætomosde flUor, tal como pentafluoroetilo;
El tØrmino "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi que tiene uno 0 mÆs

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 1, que tiene la formula
(lEa) o (lib),

R18

o su sal, profÆrmacoo solvato de aceptaciOn farmacØutica, en donde:
R1 y R10 son hidrOgeno 0 -CH3;
R3 es alquilo inferior, halogeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, C1.. 4alcoxi, nitro, o ciano;

W R18 es hidroxi, C1..4alcoxi, fenilo, o fenilo sustituido con uno o dos R19;
R23 es hid rageno o alquilo inferior; y
es 0, 1 02.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 1, o su sal, profÆrmaco o
solvato de aceptaciOn farmacØutica, en donde
X es -C(=O)-, -CO2.., -NR10C(=O)-, o -C(=O)NR10-;
Y es -C(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, o -NHS02-;
R5 y R10 son hidrOgeno o -CH3;
R3 y R19 en cada ocurrencia se seleccionan independientemente de alquilo inferior, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, C1.4alcoxi, nitro, y ciano;
R7, R5, R21, R24, y R25 se seleccionan independientemente de hidrOgeno y alquilo inferior;
R22 es alquilo inferior; y
es 0 0 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 1 o su sal, profÆrmacoo
solvato de aceptación farmacØutica, en el cual X-R2 son:

R2!

or

R2a se selecciona de:
a) hidrógeno;
b) C2alquilo recto o ramificado;
c) cicloalquilo opcionalmente sustituido con ceto y/o hasta dos R27;
d) fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos Rn; Y
. e) heterociclo opcionalmente sustituido con yio hasta dos R27;
f) pentafluoroalquilo o C1aIquiIo sustituido con hasta tres de halOgeno, trifluorometilo, ciano, OR28, NR28R29, CO2R28 arilo, heterociclo, yb cicloalquilo, en donde el arilo, heterociclo, y/o cicloalquilo a su vez se
sustituyen opcionalmente con hasta dos de halOgeno, hidroxi, alcoxi,
haloalquilo, haloalcoxi, nitro, ciano y aiquflo; y
R2b es un heterociclo monocIclico o bicIclico opcionalmente sustituido con hasta
dos R27;
R27 en cada ocurrencia se selecciona independientemente de hidrOgeno,

0 alquilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, halogeno, ciano, nitro, amino,

hidroxi, alcoxi, fenilo, bencilo, feniloxi, y benciloxi; y
. R28 y R29 en cada ocurrencia se seleccionan independientemente de hidrOgeno, aiqullo, aiquenhlo, fenilo, y bencilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 1 o su sal, profÆrmaco o
solvato de aceptaciOn farmacØutica, en el cual:
R2a se selecciona de:
a) C2..6aIquilo recto o ramificado;
b) fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos de halógeno, C1.4alcoxi,
y trifluorometilo;
C) C36cicloalquilo opcionalmente sustituido con hasta dos C1.4alquilo yb hidroxi;

iii) ciano,
M C1..4alcoxi,
v) fenhloxi,
vi) benciloxi,
vii) NH2, NH(C1..4alquilo), yb N(Ci4aIquilo)2,
viii) fenilo sustituido opcionalmente a su vez con hasta dos de halogeno y/o metoxi,
ix) heterociclo seleccionado de piridinilo, indolilo, tiofenilo, furanilo,
tiazolilo, tienilo, morfolinilo, tetrahidroruranilo, triazinilo,
piperazinilo, indenilo, y piperadinilo; dicho heterociclo
opcionalmente sustituido con uno a dos C1..4alquilo,
. x) C3..6cicloalquilo; y R2b es un heterociclo monocIclico de cinco a siete miembros seleccionado de diazepinilo, morfolinilo, piperidinhlo, y pirrolidinilo, dicho heterociclo opcionalmente sustituido con Ci..4alquilo, fenilo, y/o bencilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 1 o su sal, profÆrmacoo
solvato de aceptaciôn farmacØutica, en el cual R1 y R10 son independientemente hidrOgeno o CH3.

, 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciôn 1 o su sal, profÆrmacoo
solvato de aceptacion farmacØutica, en el cual R6 es hid rOgeno.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o su sal, profÆrmacoo
solvato de aceptaciôn farmacØutica, en el cual Y es -NHC(=O)NH- o -NHS02-;
R15 es arilo o arilo sustituido con aiquilo, OCH3, CF3, ciano, o halogeno.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 1 o su sal, profÆrmacoo
solvato de aceptaciôn farmacØutica, en el cual Y es -C(=O)NR23-, R23 es hidrOgeno o aiquilo inferior, y R15 es C14aIcoxi o arilo opcionalmente sustituido con alquilo, OCH3, CE3, ciano o halogeno.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 1, que tiene la formula:

I,-

L33

en la cual R33 es alquilo inferior.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 10 o su sal, profÆrmaco0 solvato de aceptaciôn farmacØutica, en el cual R3 y R33 son metilo, R1 y R6 son hidrôgeno, y R2 C2..6alquilo recto o ramificado o bencilo opcionalmente sustituido.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciôn 1, que se selecciona de (i) N-(2,2-Dimetilpropil)-4-[[5-[(metoxiamino)carbon iI]-2-metilfenill aminoj-N,5-dimetilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
3-[[6-[(Hexahid ro-4-metil- 1 H-i,4-diazepin-I -H)carbonil]-5-metflpirrolo [2,1 - fJ[1,2,4]triazina-4-iI]amino]-N-metoxi-4-metilbenzamida;

0 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfen iI]aminoj-5-metil-N-(1 -metiletil)

pirrolo[2, 1 -fl[1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]aminoj-5-metil-N-(2-metilpropil)pirrolo[2, 1 -f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; N-(2,2-Dimetilpropil)-4-[[5-[(metoxiamino)carbon iI]-2-metilfenhlJamino]-5-
metilpirrolo[2, I -f][1, 2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo [2,1 - f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
N-(1, 1 -Dimetiletil)-4-[[5-[(metoxiamino)carbon iI]-2-metilfenilJamino]-5-metilpirrolo[2,l-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-N-(2-metoxietil)-5-metilpirrolo[2, I -f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; N-Metoxi-4-metil-3-[[5-metil-6-(4-morfoliniIcarbonil)pirrolo[2,1 -fl[1, 2,4] triazina-4-

fl

4-[[5-[(Metoxiamino)carbonhl]-2-metjlfen iI]aminoj-5-metil-N-[(1 R)-1 - fenhletil]pirrolo[2, I -f][I,2,4]triazina-6-carboxamjda; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-mefilfenil]amino]-5.metjIN[(1 S)- 1-feniletil]pirrolo[2, I -f][I,2,4]triazina-6-carboxamida; N-[(4-Fluorofenil)metil]-4-[[5-[(metoxiamino)carbonjl]...2...metjlfenjl] metilpirrolo[2,1-fJ[1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonhl]-2-metilfenil]amino]...N..[(2..metoxjfenjI) metilpirrolo[2, I -f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metjlfen iI]aminoj-5-metil-N-(4-piridinhlmetil)pirrolo[2,1-fJ[1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbon iI]-2-metilfeniljamino]-5-metil-N-[2-(4-piridinil)etil]pirrolo[2,1-fJ[1,2,4]triazina-6-carboxamida;

1-

piperidinil)etil]pirrolo[2,l-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfen iI]amino]-5-metil-N-[2-(4-morfolinil)etil]pirrolo[2,I-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
N-[(1 R,2S)-2,3-Dihidro-I H-inden-1 -iI]-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metilpirrolo[2, I -f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
N-[(I S,2R)-2, 3-Dihidro-1 H-inden-1 -iI]-4-[[5-[(metoxiamino)carbonH]-2-metilfenil]amino]-5-metilpirrolo[2, 1 -f][l,2,4]triazina-6-carboxamida;

amino]-5-

metiIJ-5-

N-Metoxi-4-metil-3-[[5-metil-6-[[4-(fenilmetil)-1 -piperidinil]carbonilj pirrolo [2,1 - f][l,2,4]triazina-4-iI]amino]benzamjda; N-Ciclopropil-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenhl]aminoj-5-metjlpjrrolo[2 1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
N-Ciclopentil-4-[[5-[(metoxiamino)carbon iI]-2-metilfen iI]amino]-5-metilpirrolo[2, I - f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; N-[2-(4-Fluorofenil)etil]-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]...2...metilfenil] amino]-5-metilpirrolo[2, I -f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; N-(Ciclohexilmetil)-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfen iljamino]-5-metilpirrolo[2,I-f}[l,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonhl]-2-metjlfenjl]amjnol-5-metil-N-[(tetrah idro-2-furanil)metil]pirrolo[2,1-f][I,2,4]triazina-6-carboxamida;
N-(2-1 H-I ndol-3-iletil)-4-[[5-[(metoxiamino)carbon iI]-2-metilfenhl]aminoj-5-

0

N-(Ciclopropilmefil)-4-[[5-[(metoxiamjno)carbonjl]2..metjlfen iI]aminoj-5-metilpirrolo[2, I -fl[1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonhl]-2-metilfenhl]amino]...5...metjl...N..(2...metjlbutjl) pirrolo[2, 1 -f][1,2,4]triazina-6-carboxaniida; N-(2-Furanilmetii)-4-[[5-[(metoxiamino)carbonjI]2...metjlfenhl]amjno]...5... metilpirrolo[2, I -f][I,2,4]triazina-6-carboxamIda; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonhI]-2-metiIfenhJJamjno].5...metjI..N...(2tjenhImetjl)pjrroIo [2,1-fJ[1,2,4]triazina-6-carboxamIda; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonhl]-2-metilfenhl]amino]-5-metil...N...(2fenoxjetjl) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonii]-2-metjlfen iI]aminoj-5-metil-N-(2-metilciclohexiI)pirroIo [2,1 -f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; N-EtiI-4-[[5-[(metoxiamino)carbon iI]-2-metilfenil]amino]-N, 5-d imetilpirrolo[2, 1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamjda; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonhl]-2-metilfeniljamino]5...metil.N.(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2, 1 -f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; N-(2-FIuoroetii)-4-[[5-[(metoxiamino)carbonhl]2...metjlfenjl]amjno]...5. metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamjda;
N-(2, 3-Dihid ro-I H-inden-2-iI)-4-[[5-[(metoxiamino)carbon iI]-2-metilfenii] 5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; N-Etii-4-[[5-[(metoxiamino)carbonii]-2-met,IfenjI}amino]...5...metlipirrolo f}[1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonhl]-2-metilfenhl]amino]...5...metil...N...(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirrolo[2, 1 -fJ[1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbon iI]-2-metiifenhl]amino]-5,7-dimetii-N-(1-metiIetil)pirrolo[2, 1 -f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; N-(4-Fiuorofenhl)-4-[[5-[(metoxjamjno)carbonil]-2-metilfenjl]amino]...5... metiipirroio[2,l-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfen iI]amino]-N-(2-metoxifenil)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

amino]-

4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-mefilfenhljamino]-N-[(3-metoxifen iI)metil]-5-metilpirroio[2, I -fJ[1,2,4]triazina-6-carboxamida;

[2,1 -

4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metjlfen iI]aminoj-5-metii-N-[3-

N-[(1 S)-1 -Ciano-2-feniletil]-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil] amino}-5-metitpirrolo[2, 1 -l][1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfenjl]amino]-5-metil-N-(2-feniletil) pirrolo[2, 1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
N-Metoxi-4-metil-3-[[5-metil-6-(1 -pirrolidinilcarbonhl)pirrolo[2,1 -f][1,2,4] triazina-4-iI]amino]benzamida;
4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfen iI]aminoj-5-metil-N-(2-piridinilmetil)pirrolo[2, I -f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-(fenilmetil)
[2,1 -f][l,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-nietil-N-(4-metil-2-tiazolil)pirrolo[2, I -f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-[(l R)-1 metilpropil]pirrolo[2, 1 -f][l,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonill-2-metilfenil]aminol-5-metil-N-[(1 S)- 1-metilpropil]pirrolo[2,l-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
N-[(3-Fluorofen iI)metil]-4-[[5-[(metoxiamino)carbon iI]-2-metflfenil]aminoJ metilpirrolo[2,1-f}[1,2,4]triazina-6-carboxamida;
N-El -(4-Fluorofenil)etiIJ-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfen ii] metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-4-[[5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfen ii] metilpirrolo[2, I-f][l,2,4]triazina-6-carboxamida; N-[(2,6-Difluorofenil)metil]-4-[[5-[(metoxiamino)carbonhl]-2-meti[fen ii] metilpirrolo[2, I -f][l,2,4]triazina-6-carboxamida;

pirrolo

amino]-5-

amino]-5-

amino]-5-

4-[[5-[[(4-Cianofenhl)amino]carbonil]-2-metilfenil]aminoj-N-etil-5-metilpirrolo[2, I - f][l,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[[(4-Cianofenil)amino]carbonhl]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-[(l S)-1 - feniletil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-EEE(4-Cianofenil)aminojcarbon iI]amino]-2-metilfen iI]amino]-5-metil-N-propilpirrolo [2,1 -t][1,2,4]triazina-6-carboxamida;
o es (ii) su sal, hidrato o profÆrmaco deaceptaciOn farmacØutica.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 1 que se selecciona de

f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonhl]-2-metilfenhl]amino]-5-metil-N-propilpirrolo f][1,2,4]triazina-6-carboxamida;

[2,1 -

4-[[5-(Metoxiamino)carbonhl]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-[I -feniletil] pirrolo[2, 1-f}[1,2,4]triazina-6-carboxamida; y 4-[[5-[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfeniljamino]-5-metil-N-[1-metilpropil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; y su sal de aceptaciôn farmacØutica.

14. Un compuesto que tiene la formula (II):
(R43)n

R5??"Njay?Rjs

R3

o su sal, profªrmaco o solvato de aceptaciOn farmacØutica, en donde R3 es metilo o CE3;
R5 es hidrogeno o alquilo inferior;
Y es -C(=O)NR23-, -NR23C(=O)NR23-, -NR23S02-, o -S02NH2-;
R18 y R23 se seleccionan de hidrOgeno, aiquilo, alcoxi, arilo, y arilo sustituido con uno a tres R19, excepto cuando Y es -NR23S02-, R15 es C14aIquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno a tres R19;
X se selecciona de -0-, -OC(=O)-, -S-, -S(=O)-, -SO2,-, -C(0)-, -0O2-,
- NR10-, -NR10C(=O)-, -NR10C(=O)NR1 -,-NR1C0-, -NR10S02-,
- NR10S02NR11-, -S02NR10-,y-C(=O)NR10-, o X estÆausente;
R1 es hidrógeno, -CH3, -OH, -OCH3, -SH, -SCH3, -OC(0)R21, -S(0)R22, - S02R22, -S02NR24R25, -0O2R21, -C(=O)NR24R25, -NH2, - NR21S02NR24R25, -NR21SO2R22, -NR24C(=O)R25, -NR24CO2R25, - NR21C(=O)NR24R25, halOgeno, nitro, o ciano;
R2 es aiquilo, aiquilo sustituido, alquenilo, aiquenilo sustituido, alquinilo, aiquinilo

R6 es hidrogeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, -NR7R8, -OR7 o halOgeno;
R13 y R19 en cada ocurrencia se seleccionan independientemente de alquilo, halo, trjfluorometoxj, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi,
tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, aiquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, Ci.. 4alquilsulfonilamina, Æcido sulfônico, aiquilsulfonilo, sulfonamido, y ariloxi,
en donde cada grupo R13 y R19 pueden sustituirse adicionalmente P01 hidroxi, alquilo, alcoxi, arilo, o araiquilo;
R71 R81 R21, R24, y R25, se seleccionan in dependientemente de hidrogeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, y heterociclo sustituido;
R22 es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido; y
nesO,1 ô2.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciôn 14, que tiene la formula:

18

o su sal, profÆrmaco o solvato de aceptaciOn farmacØutica; en donde R18 es alcoxi, arilo, o arilo sustituido con R19;
R1 y R10 son hidrOgeno o -CH3; y
R13 es alquilo inferior, halOgeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, C1 4alcoxi, nitro, 0 ciano.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 14 que tiene la fOrmula:

o su sal, hidrato o profÆrmaco de aceptaciôn farmacØutica, en el cual R2 es un C2..6alquilo recto o ramificado o bencilo opcionalmente sustituido, y R13a y R13b se seleccionan de hidrogeno, C1..4alquilo, hidroxi, halógeno, ciano, y trifluorometilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciôn 14 que es N-Etil-4-[[5-
[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metilpirrolo[2, I 4] [1, 2,4]triazina-6-carboxamida; o su sal de aceptación farmacØutica que comprende una sal metanosulfônica.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 que es 4-[[5-
[(Metoxiamino)carbonilj-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-(1 -metiletil) pirrolo[2, 1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; o su sal de aceptaciOn farmacØutica.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 que es 4-[[5-
[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-propilpirrolo[2, I-f] [1,2,4]triazina-6-carboxamida; o su sal de aceptaciOn farmacØutica.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciôn 14 que es 4-[[5-
[(Metoxiamino)carbonU]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-[1 -fenhletil]pirrolo [2,1 - f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; o su sal de aceptación farmacØutica.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciôn 14 que es 4-[[5-
[(Metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil]amino]-5-metil-N-[1 -metilpropil] pirrolo[2, 1-f][1,2,4]triazina-6-carboxamida; o su sal de aceptación farmacØutica.

aceptaciôn farmacØutica.

23. Una composiciôn farmacØutica que comprende por lo menos Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 14 y un trasportador o diluyente de aceptaciOn farmacØutica.

I
10

_26Q

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogota, D.C.

Abogado
j JUAN PABLO CADENA

ASUNTO RadicaciOn 03-39926
TrÆmite 011
Evento 379
ActuaciOn 430
Oficio
Folios 005

Patente de lnvenciôn 7XPatente de Modelo de Utilidad F-1

Via Nacional El

Via PCT (Fase Nacional)Fx]Cap. IF-1 Cap. II 1 X]
No. Sol. Internacional PCT/US01/49982
Fecha de Presentación Internacional. 07/11/2001

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

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 81 a 182 como se radicô inicialmente.

1.2. Reivindicaciones: Folios 244 a 259 modificado segün respuesta del solicitante

1.3. Prioridad: Folio I US 60/249,877 del 17/11/2000

1.4. Respuesta del solicitante: Folios 241 a 259.

2. Objeto de la invención

TItulo de la solicitud: COMPUESTOS DE CARBOXAMIDA Y BENZAMIDA PIRROLOTRIAZINA UTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA.

Obieto de la invenciOn: El objetode la presentesoUcituddepatentedeinvenciOn

Reivindicaciones 1 a 21: Compuestos de formula general (II).

R’ rNR6

Reivindicaciones 22 y 23: Una composiciOn farmacØutica que comprende un
compuesto de fOrmula (II) junto con un trasportador farmacØuticamente aceptable.

El problema planteado en esta solicitud de patente es la necesidad de proveer
. compuestos con actividad inhibidora de quinasas p38 a, 13, TNF-a ütiles para tratar enfermedades autoinmunes, inflamatorias y desOrdenes proliferativos.

Para solucionar este problema tØcnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de prrolotriazina y formulaciones farmacØuticamente
aceptables de los mismos.

Se catalogO el objeto de la invención segün la IPC en las categorlas C07D 253/10,
A61 K 31/53 y A61 P 29/00.

3. Do la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artIculo 30 D 486)

Los diferentes significados de los radicales de la formula (II) generan un nümero muy elevado de compuestos que no hacen parte del objeto de la invenciOn de acuerdo a lo sustentado en el capItulo descriptivo.

4. Determinación del Estado de la TØcnica

Considerando que la fecha de presentaciOn de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 17/11/2000, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No Documento TItulo Fecha de
publicación

DI US 5686457 Pyrrolopyrimidine derivatives having 11/11/1997 pharmacological activity
Triazine derivative, chymase activity

5. AnÆlisis de patentabilidad (artIculo 14D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con elfin de establecer la patentabilidad de la invenciôn reivindicada en la solicitud en estudlo.

5.1. Nivel Inventivo: (artIculo 18 D 486)

El estado de la tØcnica mÆs cercano es el documento Dl, el cual describe compuestos de formula:

Estos compuestos tienen una estructura similar a los de la fOrmula (II) de la reivindicaciôn I de la presente solicitud y tambiØn son inhibidores de proteinas quinasas, por lo que son ütiles para el tratamiento de diferentes enfermedades en la cual estÆn implicadas estas enzimas, entreellas las enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y desórdenes proliferativos.

Los compuestos de la presente solicitud solo se diferencian de los descritos en Dl en el sustituyente Y del sustituyente de la amina de la posiciOn 5 del anillo de pirrolopirimidina y en la posiciOn del nitrOgeno del anillo pirrOlico fusionado al anillo de pirimidina, el cual, en la solicitud forma pirrolotriazina mientras que en la anterioridad forma una pirrolopirimidina.

El documento D2 describe compuestos de fOrmula general:

0 OR

TAN

S S

0 R 0

rn

Al realizar los respectivos reemplazos en la fOrmula (1 b), se forman compuestos con un nUcleo de pirrolotriazina que solo se diferencia del de la presente solicitud en las posiciones de los nitrOgenos del anillo de seis miembros fusionado al anillo pirrOlico y en los sustftuyentes d& mismo. Los compuestos descritosenD2tambiØninhiben

El solicitante argumenta en su respuesta que "nada en el arte previo sugiere que la reubicaciOn de los Ætomos de nitrogeno permita obtener una molØcula que si,va como inhibidor de c/nasa p38 como la de la presente solicitud". Al respecto cabe resaltar que la actividad inhibidora de cinasa p38 de los compuestos reivindicados no estÆ sustentada en el capitulo descriptivo y el solicitante en su respuesta al oficio No. 15913 no presentó datos de ensayos de efectividad y eficacia que demuestren la actividad de dichos compuestos.

AsI, se demuestra que las diferencias estructurales de los compuestos reivindicados con respecto a los del arte previo, entre ellas la ubicación de los Ætomos de nitrOgeno en el nücleo de pirrolotriazina y las demÆs indicadas en este punto,no le conceden un efecto tØcnico inesperado, ventaja o mejorla con respecto a los presentes en el
estado de la tØcnica, por lo tanto se considera que son compuestos alternativos a los
ya conocidos.

Teniendo en cuenta el problema tØcnico de la presente solicitud, el cual es la
necesidad de proveer compuestos con actividad inhibidora de quinasas p38 a, 13,
TNF-a titiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, vemos
. que la informaciôn de cualquiera de las anterioridades citadas le sugieren al experto en la materia, utilizando sus conocimientos generales, sintetizar compuestos
derivados de pirrolotriazina alternativos y solucionar asI este problema tØcnico de
manera obvia, por lo tanto el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

11

6. Conclusion

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados asi:

N° Documento Reivindicaciones Requisito que Afecta Afectadas
Dl US 5686457 1 a 23 Nivel Inventivo

[!D2 EP 0713876 1 a 23 Nivel Inventivo

En cumplimiento del artIculo 45 de la Decision 486 de la Comisiôn de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del tØrmino de sesenta dias contados a partir de la fecha de notificaciOn de la presente comunicaciOn. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesiOn, se denegarÆ lapatente.

NotifIquese el presente oficlo conforme a to dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capItuto quinto del tItulo primero de la Circular CJnica No 10 de 2001.

ALIX CARMNZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de Diviôn de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijaciOn en lista, de fecha

EXAMINADOR TECNICO CONCEPTO TECNICO No. 706 Código No. 202077