

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No.7A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

128
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-077714- -00009-0000

Fecha: 2010-01-07 13:56:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 5

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **03.077.714**

Solicitud del examen de patentabilidad para: **DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINA, SU PREPARACION, SU USO Y PREPARACIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No. **11327** notificado el 9 de octubre de 2009, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

Novedad

Ese Despacho considera que el documento D1 (CA2254420) afecta la novedad de los compuestos de la invención porque éstos y sus composiciones se encuentran cubiertos por el alcance de D1. También considera que D1 afecta la reivindicación de proceso 9 por cuanto dicho proceso ya se había divulgado en el documento citado.

El solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo con las conclusiones de ese Despacho en cuanto a la carencia de novedad de los compuestos reivindicados por ser una selección obtenida de compuestos ya divulgados. Como se argumentó ampliamente en la respuesta al anterior oficio de fondo, las sustituciones específicas en los compuestos reivindicados no se mencionan explícita ni implícitamente en D1 y por lo tanto ninguno de los compuestos de D1 está incluido dentro del alcance de la presente invención.

Las diferencias estructurales existentes entre los compuestos reivindicados y los compuestos de conformidad con D1 otorgan el carácter novedoso a la solicitud. Resalto que dichas diferencias radican en el reemplazo específico de un átomo de hidrógeno, el cual hace parte del grupo que une la molécula de urea al anillo de imidazolidina, por el sustituyente OR⁵ (en los compuestos de la referencia D1, el anillo de benceno es parte del grupo R³⁰). D1 no anticipa el reemplazo mencionado ni tampoco sugiere a una persona que desee mejorar los inhibidores del receptor VLA-4 o de migración o adhesión de leucocitos, introducir específicamente el sustituyente OR⁵ en los compuestos de D1 en la posición específica del anillo de benceno en el cual, según la presente invención, el sustituyente OR⁵ está presente.

Los compuestos divulgados por el documento D1 corresponden a una amplia y genérica definición y no divulgan explícita ni implícitamente el sustituyente específico OR⁵. La presencia de dicho sustituyente es estrictamente necesaria para que los compuestos de la invención exhiban propiedades superiores e inesperadas. Refiero al señor examinador a los datos comparativos presentados en el memorial de respuesta al oficio No. 5149 que demuestran que los compuestos de D1, que tienen estructuras análogas pero que tienen un hidrógeno en lugar de un grupo OR⁵, muestran una baja actividad inhibitoria de VLA-4. novedad
anal
fin
9 de febrero 2010

Resalto que para conseguir el compuesto reivindicado en la reivindicación 1 de la presente invención a partir de la amplia definición de D1, se deben realizar muchas selecciones para llegar a la fórmula general de dicha reivindicación 1. Esto queda demostrado por el señor examinador en el oficio No. 11327 cuando hace una comparación de estructuras de los compuestos después de seleccionar los posibles sustituyentes partiendo de una gran cantidad de posibilidades.

Lo anterior esta debidamente sustentado por el Manual para el examen de solicitudes de patentes de Invención y, teniendo en cuenta que dicho Manual no es un marco normativo pero sí una guía para la evaluación de solicitudes de patente preparado con base en la normativa Andina y la jurisprudencia del Tribunal Andino de Justicia, pongo de presente que en la página 71 el mencionado manual establece en cuanto a novedad que:

"Una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella. Compuestos específicos en un documento destruyen la novedad de una fórmula general."

"Si una fórmula tiene substituyentes específicos listados, se considera que la selección de una de las posibilidades cuando sólo hay una lista de alternativas para un substituyente carece de novedad. Es decir, se considera una fórmula general con variación"

*en un solo sustituyente y el que todas las alternativas para este sustituyente estén listadas es equivalente al listado de todos los compuestos específicos. Sin embargo, **si hay que hacer una selección en dos listas o más de sustituyentes para llegar al objeto de la reivindicación, entonces se considera que hay novedad*** (subrayado fuera de texto)

De lo anterior se puede establecer claramente que la selección hecha en la presente invención no se ve afectada en su novedad ya que la fórmula general enseñada por D1 no destruye la novedad del compuesto específico aquí reivindicado.

Adicionalmente, dado el carácter novedoso de la invención vale la pena resaltar que el compuesto reivindicado presenta una actividad inhibitoria sorprendente frente a los compuestos del documento D1. Respetuosamente solicito al señor examinador tener en cuenta que dado el comportamiento superior de los compuestos reivindicados, éstos habrían sido listados en el documento D1 si hubiesen estado disponibles para los inventores de D1 al momento de finalizar su invención. El hecho que los compuestos específicos de ésta invención no fueran listados en D1 resulta determinante en la naturaleza novedosa de esta invención.

Por otra parte, el solicitante manifiesta que las definiciones dadas por el señor examinador para R³¹ y R³² obedecen a una interpretación retrospectiva de D1 toda vez que allí se divulgan los grupos fenilo opcionalmente sustituido y -(1,4-fenilene)-CH₂- opcionalmente sustituido pero no se revela información detallada acerca del uso de los grupos OH o alcoxi C₁₋₄, con relación a los grupos R³¹ y R³². En las páginas 16 y 20 de D1 se hace una afirmación general acerca de los grupos aromáticos mono o divalentes y sus patrones opcionales de sustitución pero se listan numerosos sustituyentes y combinaciones de sustituyentes. Por lo tanto, el señor examinador ha interpretado el documento D1 sin situarse en el momento en el cual la presente invención no era conocida.

Resalto que la presente invención no pudo derivarse del documento D1 directamente y sin ambigüedad toda vez que para llegar a los compuestos reivindicados debieron hacerse numerosas selecciones a partir de un gran número de posibles sustituyentes. Solicito al señor examinador considerar la guía proporcionada por el Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en cuanto a la información que puede afectar la novedad de una determinada invención:

"Un documento del estado de la técnica puede contener información implícitamente, es decir, todo aquello que la persona versada en la materia puede derivar directamente y sin ambigüedad del documento..."

Esto es, el señor examinador podría objetar la novedad de la presente solicitud únicamente si el documento D1 proporcionara información implícita sobre el reemplazo del átomo de hidrógeno por el sustituyente OR⁵ y de las propiedades mejoradas que se consiguen mediante dicha sustitución, que llevara a la obtención de los compuestos de la presente solicitud directamente y sin ambigüedad.

Solicito entonces reconocer el carácter novedoso de los compuestos reivindicados por el solicitante, teniendo en cuenta que el documento D1 no muestra explícita ni implícitamente dichos compuestos y que, en consecuencia, las reivindicaciones que los definen si cumplen con el artículo 16 de la Decisión 486.

Respetuosamente solicito nuevamente a su Despacho tener en cuenta la guía dada por el Manual Andino de Patentes (sabiendo que no es un marco normativo pero si una guía para la evaluación de las solicitudes de patente, que tiene como base legal la Decisión 486) en cuanto a las invenciones de selección¹:

*"Supongamos que un documento del estado de la técnica describe una serie de compuestos de fórmula general A-R, en la cual A es la parte mayor de la molécula y R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. El solicitante ahora reivindica un grupo más reducido dentro de este grupo conocido con R igual a 3-5 átomos de carbono. Supongamos que este grupo específico no está explícitamente descrito en ningún antecedente del estado de la técnica, ni por nombre químico o por su fórmula química y que además, los ejemplos están fuera del grupo reducido reivindicado (ej. C16-C17). Además, los miembros del grupo reducido reivindicado exhiben unos efectos técnicos sorprendentes no descritos en el estado de la técnica. En este caso, **el grupo reducido reivindicado es nuevo** (selección) y posee altura inventiva si el efecto técnico es sorprendente frente a las indicaciones del estado de la técnica".(negrita fuera de texto)*

para la evaluación de la novedad de los compuestos reivindicados por cuanto D1 no describe explícitamente dichos compuestos, los compuestos ejemplificados por D1⁴⁹ están por fuera de los compuestos de la invención que tienen el sustituyente OR⁵ y, además los compuestos reivindicados exhiben un efecto técnico sorprendente en la⁴⁰ actividad inhibitoria que no habían sido descritos en el estado de la técnica.

Sabiendo que su Despacho tiene la autonomía para tomar una decisión acorde con el propio análisis de patentabilidad realizado, solicito se tenga en cuenta que el análisis de patentabilidad de la solicitud colombiana no puede apartarse en gran medida de las conclusiones de otras oficinas en las cuales el examen de patentabilidad también es realizado por profesionales idóneos en el área técnica.

¹ MAP. Página 84. Invenciones de selección

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No.7A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Teniendo en cuenta los argumentos expresados arriba, respetuosamente solicito, se conceda el título de patente a la presente invención.

De la Señora Jefe,



Luis Patiño Leyva
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P.A. No.2698 del C. Sup. de la Judicatura
Calle 94A No. 7A-09 Bogotá D.C
Teléfonos: 7560770

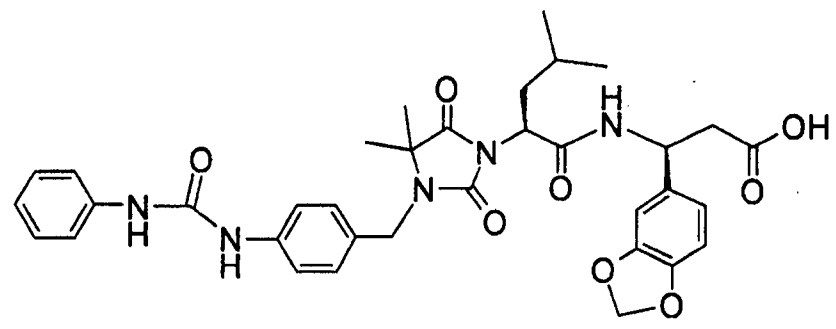
Bogotá D.C. **07 ENE. 2010**

G:\USER\DEPARTAMENTO DE PATENTES\PATENTES\DR. PATIÑO\IP20129\MEMORIAL FONDO II.doc

ES(+)-MS: 628.4 (M+H)⁺

Example 5

(S)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(3-phenylureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)acetylamino)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionic acid

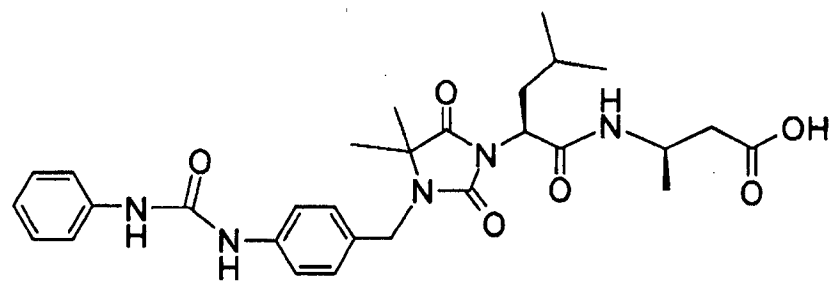


The compound was prepared by the process according to Scheme 1, Steps A, B, D (Method 1), E, F, G, H (Method 1), J (Method 1). In Step H (batch size 2.6 mmol), the amino compound of the formula III employed was tert-butyl (S)-3-amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionate. Yield: 284 mg.

ES(+)-MS: 658.7 (M+H)⁺

Example 6

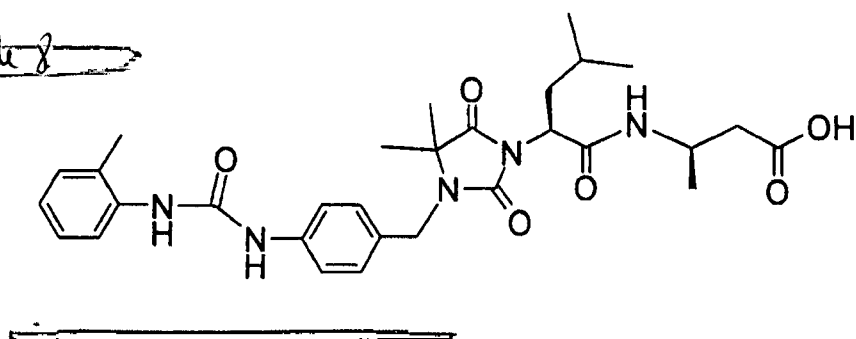
(R)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(3-phenylureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)acetylamino)-3-methylpropionic acid



The compound was prepared by the process according to Scheme 1, Steps A, B, D (Method 1), E, F, G, H (Method 1), J (Method 1). In Step H (batch size 2.6 mmol), the amino compound of the formula III employed was tert-butyl (R)-3-amino-

Example 8

5



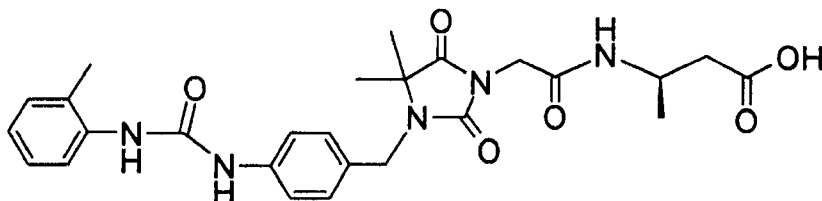
The compound was prepared by the process according to Scheme 1, Steps A, B, D (Method 1), E, F, G, H (Method 1), J (Method 1). In Step H (batch size 2.3 mmol),
10 the amino compound of the formula III employed was tert-butyl (R)-3-amino-3-methylpropionate. Yield: 420 mg.
ES(+)-MS: 566.7 (M+H)⁺

Example 9

15

(R)-3-(2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(3-(2-methylphenyl)ureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetyl)amino-3-methylpropionic acid

20



The compound was prepared by the process according to Scheme 1, Steps C, D (Method 1), E, F, G, H (Method 2), J (Method 1). In Step H (batch size 1.5 mmol),
25 the amino compound of the formula III employed was tert-butyl (R)-3-amino-3-methylpropionate. Yield: 440 mg.
ES(+)-MS: 510.6 (M+H)⁺

Example 10

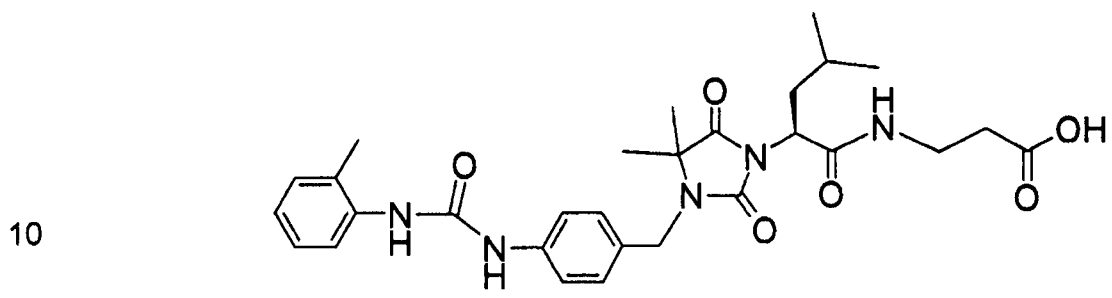
30

2-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(3-(2-methylphenyl)ureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)acetyl)amino)acetic acid

ES(+)-MS: 496.2 (M+H)⁺

Example 16

3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(3-(2-methylphenyl)ureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)acetylaminopropionic acid

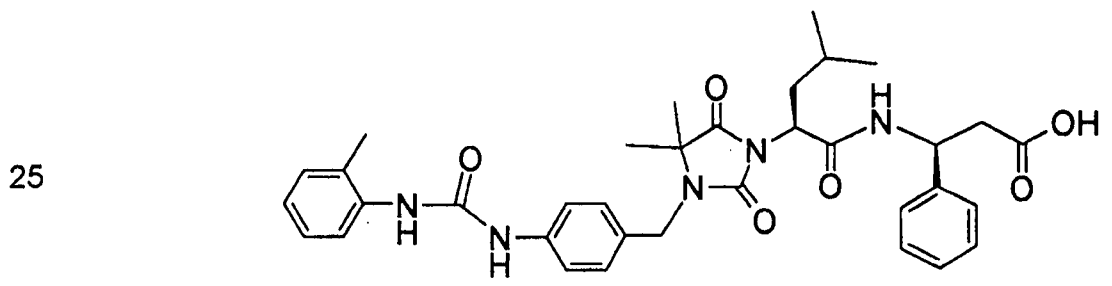


The compound was prepared by the process according to Scheme 1, Steps A, B, D (Method 1), E, F, G, H (Method 1), J (Method 2). In Step H (batch size 0.21 mmol), the amino compound of the formula III employed was methyl 3-aminopropionate. Yield: 23 mg.

ES(+)-MS: 552.3 (M+H)⁺

Example 17

(S)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(3-(2-methylphenyl)ureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)acetylaminopropionic acid



The compound was prepared by the process according to Scheme 1, Steps A, B, D (Method 1), E, F, G, H (Method 2), J (Method 2). In Step H (batch size 0.208 mmol), the amino compound of the formula III employed was ethyl (S)-3-amino-

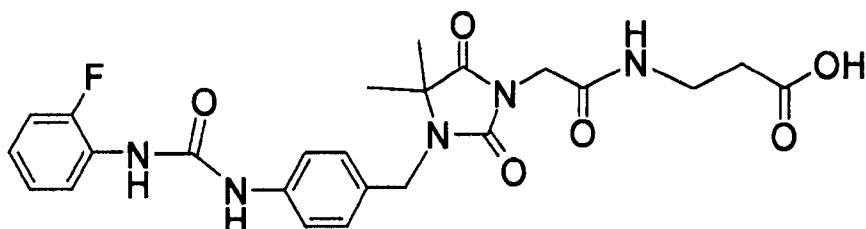
3-phenylpropionate. Yield: 66 mg.

ES(+)-MS: 628.4 (M+H)⁺

Example 18

- 5 3-(2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(3-(2-fluorophenyl)ureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)propionic acid

10



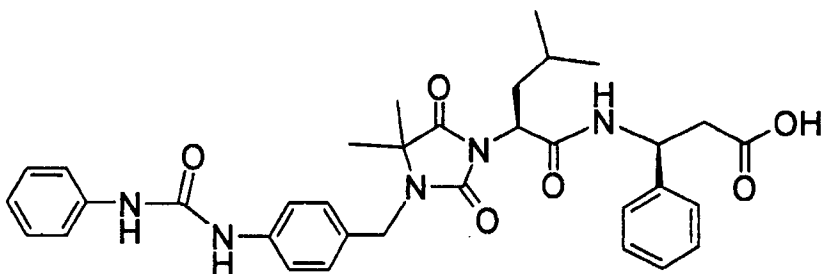
- 15 The compound was prepared by the process according to Scheme 1, Steps C, D (Method 1), E, F, G, H (Method 2), J (Method 2). In Step H (batch size 1.94 mmol), the amino compound of the formula III employed was ethyl 3-aminopropionate hydrochloride. Yield: 368 mg.

ES(+)-MS: 500.2 (M+H)⁺

20 Example 19

- (S)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(3-phenylureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)acetylamino)-3-phenylpropionic acid

25



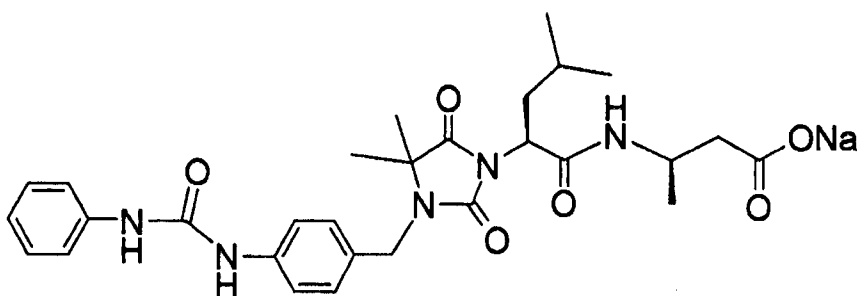
- 30 The compound was prepared by the process according to Scheme 1, Steps A, B, D (Method 1), E, F, G, H (Method 2), J (Method 2). In Step H (batch size 4.11 mmol),

25	Example	R ³²	ES-(+)-MS
	No.		(M+H) ⁺
	72	4-Methylphenyl	686.4
	73	3-Methylphenyl	686.4
	74	n-Propyl	638.4
	75	4-Isopropylphenyl	714.4
5	76	3,5-Bistrifluoromethylphenyl	808.3
	77	4-Trifluoromethoxyphenyl	756.3
	78	2-Trifluoromethoxyphenyl	756.3
	79	2-Nitrophenyl	717.3
	80	Benzyl	686.4
10	81	2-Methylphenyl	690.4
	82	2-Trifluoromethylphenyl	740.3
	83	Ethyl	624.4
	84	4-Trifluoromethylphenyl	740.3
	85	4-Methoxyphenyl	702.4
15	86	2-Methoxyphenyl	702.4
	87	2-Chlorophenyl	706.3

Example 88

20 Sodium (R)-3-((S)-2-(4,4-dimethyl-3-(4-(3-phenylureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)acetylamino)-3-methylpropionate

25



1 equivalent of 1N sodium hydroxide solution was added to a solution of 1 g

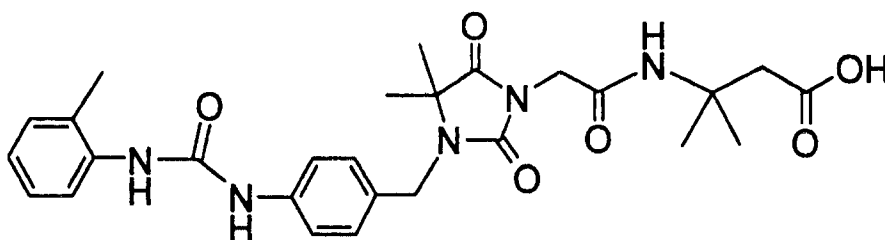
Method 1). In Step H (batch size 11.9 mmol), the amino compound of the formula III employed was tert-butyl (R)-3-amino-3-methylpropionate. Yield: 4.3 g.

FAB(+)-MS: 524.3 (M+H)⁺

5 Example 91

3-(2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(3-(2-methylphenyl)ureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetyl-amino)-3,3-dimethylpropionic acid

10



15 The compound was prepared by the process according to Scheme 1, Steps C, D (Method 1), E, F, G, H (Method 2), J (Method 2). In Step H (batch size 0.9 mmol), the amino compound of the formula III employed was methyl 3-amino-3,3-dimethylpropionate. Yield: 53 mg.

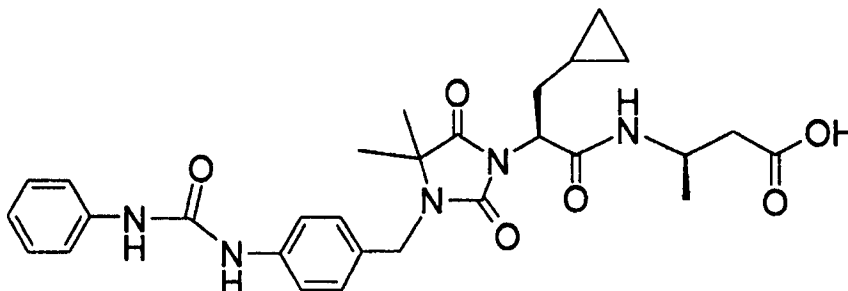
ES(+)-MS: 524.4 (M+H)⁺

20

Example 92

(R)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(3-phenylureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-cyclopropylmethylacetyl-amino)-3-methylpropionic acid

25



30

The compound was prepared by the process according to Scheme 2, (Step J by

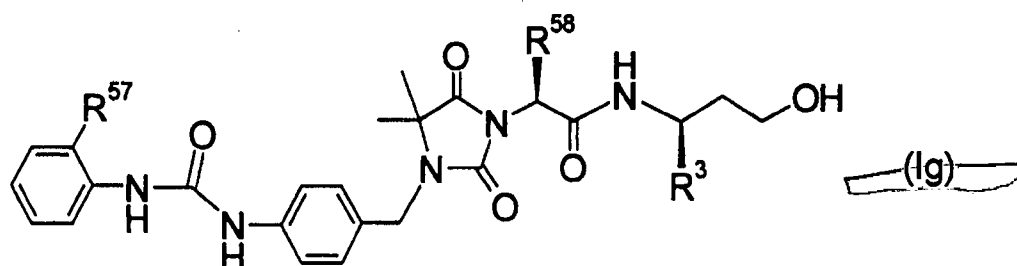
Table 5: Examples of the formula If

5	Example No.	R ¹⁰	Yield	ES-(+)- or FAB-(+)- MS (M+H) ⁺
	119	O-CH ₂ -CO-NMe ₂	280 mg	595.5
	120	O-CH ₂ -CO-NEt ₂	435 mg	623.3
	121	O-CH ₂ -O-CO-tBu	291 mg	624.1
10	122	O-CH ₂ -CO-NH ₂	374 mg	567.5
	123	O-CH(Me)-O-CO-OEt	133 mg	626.5
	124	O-CH ₂ -O-CO-Me	276 mg	582.5

Example 125 – 129

15 Examples 125, 127, 128 and 129 were prepared by the process according to Scheme 1, Steps A, B, D (Method 1), E, F, G, H (Method 2). In Step H, the amino compound of the formula III employed was (R)-3-amino-3-methylpropanol (Examples 125 and 129) or (S)-3-amino-3-phenylpropanol (Example 128) or (S)-3-amino-3-(4-methoxyphenyl)propanol (Example 127). Example 126 was prepared by the process according to Scheme 1, Steps C, D (Method 1), E, F, G, H (Method 2). In Step H, the amino compound of the formula III employed was (S)-3-amino-3-phenylpropanol. 20 The compounds of the formula Ig prepared are listed in Table 6.

25



30

Table 6: Examples of the formula Ig

Example	R ⁵⁷	R ⁵⁸	R ³	ES-(+)-or FAB-(+)-MS (M+H) ⁺	
No.					
5	125	H	iBu	Me	538.4
	126	Me	H	Ph	558.3
	127	H	iBu	4-Methoxyphenyl	630.3
	128	H	iBu	Ph	600.2
	129	Me	iBu	Me	552.2

The 3-aminopropanols employed in the preparation of the compounds of Examples 125-129 were prepared as follows.

15 (S)-3-Amino-3-phenylpropanol

1.45 g (38.1 mmol) of lithium aluminum hydride were added in portions with ice-cooling to a suspension of 3.5 g (15.2 mmol) of ethyl (S)-3-amino-3-phenylpropionate hydrochloride in 150 ml of absolute THF and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. 5 ml of water were then cautiously added dropwise with ice-cooling. The precipitate was filtered off and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was taken up in DCM and the solution was extracted with water. The organic phase was dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent in vacuo, 1.84 g of (S)-3-amino-3-phenylpropanol were obtained.

25

(R)-3-Amino-3-methylpropanol and (S)-3-amino-3-(4-methoxyphenyl)propanol

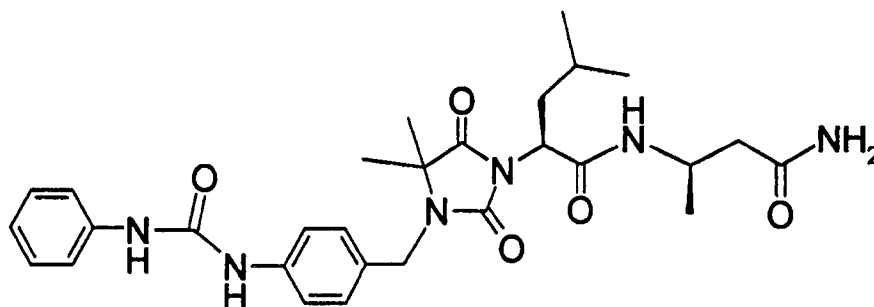
1 equivalent of lithium aluminum hydride was added in portions to a solution of aluminum trichloride in absolute diethyl ether (about 3 ml per mmol of aluminum trichloride) and the mixture was heated under reflux for 30 minutes. 0.4 equivalent of tert-butyl (R)-3-amino-3-methylpropionate or tert-butyl (S)-3-amino-3-(4-methoxy-

30

HPLC (water/acetonitrile). Yield: 15 mg.

Example 131

(R)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(3-phenylureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-
2-(2-methylpropyl)acetamino)-3-methylpropionamide

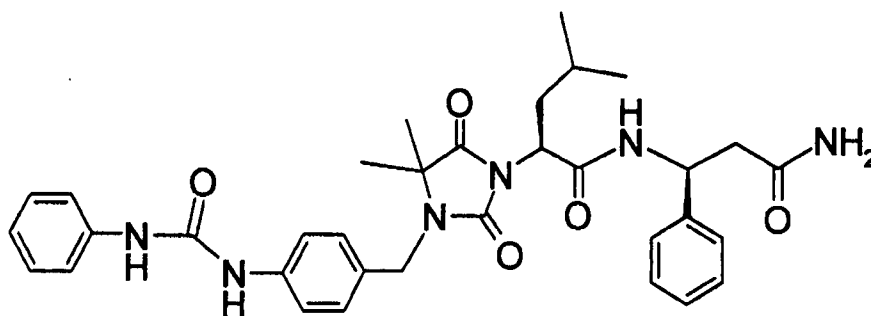


The compound was prepared from 0.5 g of (R)-3-((S)-2-(4,4-dimethyl-3-(4-(3-phenylureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-
acetamino)-3-methylpropionic acid and Rink amide resin by the general procedure
described above for the preparation of unsubstituted carboxamides on the solid
phase. Yield: 349 mg.

ES(+)-MS: 551.3 (M+H)⁺

Example 132

(S)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(3-phenylureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-
2-(2-methylpropyl)acetamino)-3-phenylpropionamide



The compound was prepared analogously to Example 131 from (S)-3-((S)-2-(4,4-dimethyl-3-(4-(3-phenylureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-

148

5

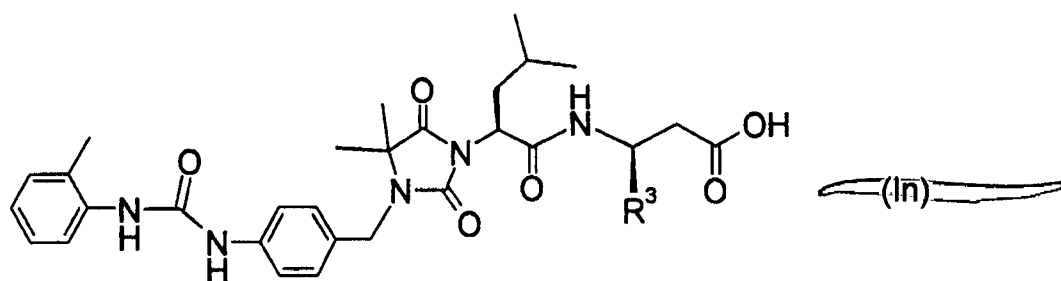


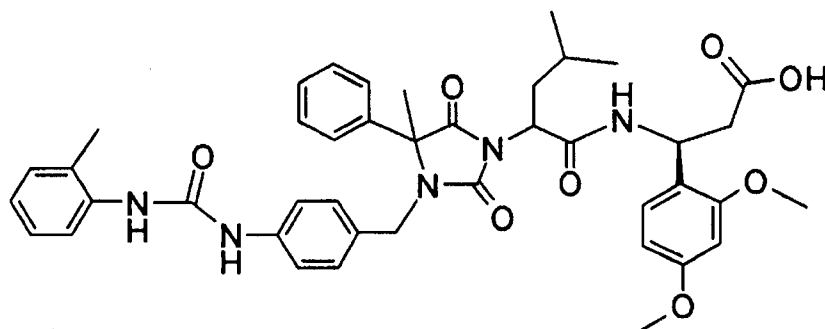
Table 10: Examples of the formula In

10	Example No.	R ³	Yield	ES-(+)-MS (M+H) ⁺
	184	2-Naphthyl	85 mg	678.3
	185	4-Biphenyl	140 mg	704.3
	186	1-Naphthyl	100 mg	678.3
	187	Pentafluorophenyl	580 mg	724.5
15	188	2,4-Dimethoxyphenyl	320 mg	688.5

Example 189

20 (S)-3-((RS)-2-((RS)-4-Methyl-4-phenyl-3-(4-(3-(2-methylphenyl)ureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)acetyl-amino)-3-(2,4-dimethoxy-phenyl)propionic acid

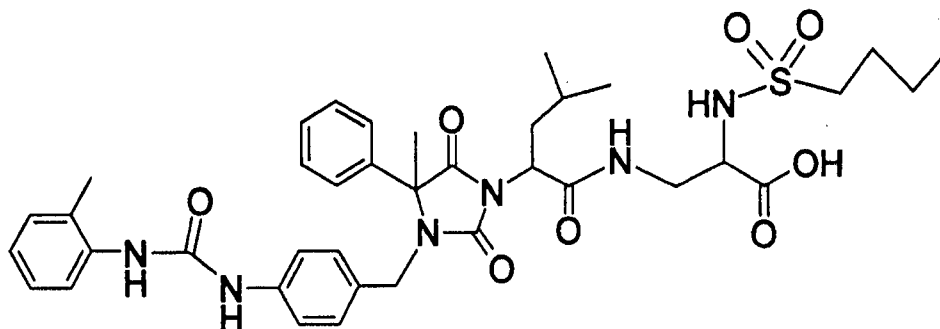
25



30 The compound was prepared by the process according to Scheme 1, Steps C, D (Method 1), E, F, G, H (Method 2), J (Method 1). In Step H (batch size 0.5 mmol), the amino compound of the formula III employed was tert-butyl (S)-3-amino-

phenyl)ureido)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)-
acetyl amino)propionic acid

5

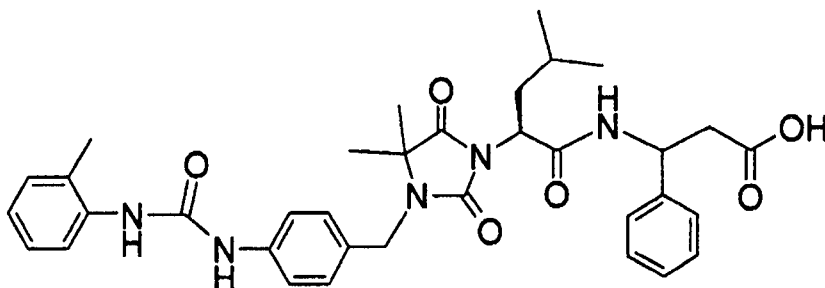


- 10 The compound was prepared by the process according to Scheme 1, Steps C, D
(Method 1), E, F, G, H (Method 2). In Step H (batch size 0.25 mmol), the amino
compound of the formula III employed was the ethyl (RS)-3-amino-2-(n-butyl-
sulfonylamino)propionate. The cleavage of the ester protective group in Step J was
carried out analogously to Method 2 using lithium hydroxide as described in
15 Example 183. Yield: 259 mg (contained lithium trifluoroacetate).
ES(+)-MS: 749.4 (M+H)⁺

Example 196]

- (RS)-3-((S)-2-(4,4-Dimethyl-3-(4-(3-(2-methylphenyl)ureido)benzyl)-2,5-dioxo-
20 imidazolidin-1-yl)-2-(2-methylpropyl)acetyl amino)-3-phenylpropionic acid

25



- The compound was prepared analogously to the process according to Scheme 5 by
coupling resin-bound (RS)-3-amino-3-phenylpropionic acid to the corresponding
30 hydantoincarboxylic acid of the formula IIa, prepared by the process according to
Scheme 1 (batch size of the coupling: 0.05 mmol of compound of the formula IIa).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 03-77714
Clasificación Internacional (IPC): A61K31/4166, C07D401/12, A61P19/02
Concepto Técnico No. 2645

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP02/01917
Fecha de Presentación Internal. 23/02/2002

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

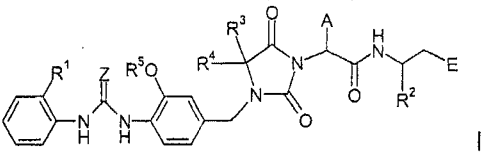
Descripción: Folios 57-132 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones: Folios 133-136 como se radicó inicialmente
Folios 216-218 como se radicó el 15-09-2009
Prioridad: Folio 1 DE, 10111877.5, 10-03-2001
Respuesta del solicitante Folios 207-213 como se radicó el 15-09-2009
Folios 228-232 como se radicó el 07-01-2010

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE IMIDAZOLINA, SU PREPARACION, SU USO Y PREPARACIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN (folio 1).

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener nuevos compuestos derivados de imidazolina como inhibidores de la adhesión y migración de leucocitos y/o antagonistas del receptor de adhesión VLA-4 (receptor de integrina β -1), que sean útiles en el tratamiento de estados inflamatorios crónicos como artritis reumatoide, asma, enfermedad del intestino delgado, lupus eritematosos sistémico, alergias de tipo retardado, entre otros (folio 57-63; pág. 1-7).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en: Reivindicaciones 1-8: un compuesto de formula I en todas sus formas estereoisoméricas y sus mezclas en todas las proporciones, o sus sales fisiológicamente tolerables.



Reivindicación 9: un procedimiento para preparar compuestos de formula I

Reivindicación 10: una preparación farmacéutica que comprende uno o mas compuestos de formula I y/o sus sales fisiológicamente tolerable y un vehículo farmacéutico tolerable.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K31/4166, C07D401/12, A61P19/02.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 10-03-2001, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	CA2254420	Substituted imidazolidine derivatives, their preparation, their use and pharmaceutical preparations including them.	19-05-1998

Anterioridad D1 en folios 184-200, 219-221, 233-241.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Novedad (artículo 16 D486)

➤ Compuesto y composición farmacéutica

Se solicita en reivindicaciones 1-8 un compuesto de formula I en todas sus formas estereoisoméricas y sus mezclas en todas las proporciones, o sus sales fisiológicamente tolerables; y en la reivindicación 10, una preparación farmacéutica que comprende uno o mas compuestos de formula I y/o sus sales fisiológicamente tolerable y un vehículo farmacéutico tolerable.

Comparando elemento por elemento la materia solicitada con el estado de la técnica, esta Oficina encuentra que:

SOLICITUD

Un compuesto de formula I

R1c1ccc(NC(=O)NCC2CN(C(=O)N2C(=O)N(C(=O)N(C)C)C)C)cc1

Con radicales R¹-R⁵ y variables Z, A y E según reivindicación 1.

D1					
I (folio 192, pág. 162)					
R³⁰: R ³² -(R)N-CO-N(R)-R ³¹ - R ³² -(R)N-CS-N(R)-R ³¹ - (folio 198, pág. 181) Formando: R ³² -NH-CO-NH-(1,4-C6H4)CH2- (folio 191; pág. 60)		W: R ¹ -A-C(R ¹³) (folio 192, pág. 162)		Y: C=O (folio 192; pág. 162) B: alquileneC ₁₋₆ opc. sust. por alquiloC ₁₋₆ ó cicloalquilC ₃₋₆ alquiloC ₁₋₂ . (folios 193, 199; pág. 163, 182)	
R: H R³²: fenilo opc. sustituido por alquiloC ₁₋₄ (folios 185, 197, 199, pág. 17, 167, 182)		R³¹: -(1,4-fenilene)-CH2- Donde el fenilo es preferiblemente sustituido, por sustituyentes como OH ó alcoxiC ₁₋₄ (folios 85, 189, 197, 199, 219; pág. 17, 38, 58, 167, 182)		A: enlace R¹: alquiloC ₁₋₁₀ opc. mono o polisust.por F R¹³: alquiloC ₁₋₁₀ opc. mono o polisust.por F (folios 193, 196; pág. 163, 166)	
				 : e:0 y h:1 (folio 191, 199; pág. 60, 182) -NH-CH(R ³)-CH2-E	
				R³: • alquiloC ₁₋₁₀ opc. mono o polisust.por F. • ariloC ₆₋₁₄ opc. sustituido, por alquiloC ₁₋₁₄ , alcoxiC ₁₋₄ , -CF ₃ , -OCF ₃ , halo, metilendioxi, etilendioxi, heteroarilo (como piridilo) opc. sust. (folio 194, 185; pág. 164, 17)	
				E: -COR ¹⁰ -COH -CH ₂ .OR ⁸ R⁸: H, alquiloC ₁₋₁₀ R¹⁰: OH, alcoxiC ₁₋₁₀ , arilC ₆₋₁₄ alcoxiC ₁₋₈ , arilC ₆₋₁₄ oxi, alquilC ₁₋₆ (CO)-O-alcoxiC ₁₋₆ , arilC ₆₋₁₄ (CO)-O-alcoxiC ₁₋₆ , arilC ₆₋₁₄ alquilC ₁₋₆ (CO)-O-alcoxiC ₁₋₆ , alcoxiC ₁₋₆ (CO)-O-alcoxiC ₁₋₆ , arilC ₆₋₁₄ oxi(CO)-O-alcoxiC ₁₋₆ , arilC ₆₋₁₄ alcoxiC ₁₋₆ (CO)-O-alcoxiC ₁₋₆ , amino, mono o di(alquiloC ₁₋₁₀)amino. (folios 193, 195, 196; pág. 163, 165, 166)	
Formula I que genera en una opción de la invención compuestos como los siguientes ejemplos donde el 1,4-fenilene no está sustituido; pero que en otra opción preferente de la invención de D1 este radical fenilene está sustituido (folio 189, 197; pág. 38, 80) por sustituyentes particularmente preferidos como OH ó alcoxiC ₁₋₄ (folios 185; pág. 17).					
 Ej. 6 (folio 233; pág. 111)		 Ej. 8 (folio 234; pág. 113)		 Ej. 17 (folio 235; pág. 117)	
 Ej. 19 (folio 236; pág. 118)		 Ej. 88 (folio 237; pág. 129)		 Ej. 92 (folio 238; pág. 131)	
 Ej. 131 (folio 241; pág. 140)		 Ej. 132 (folio 241; pág. 140)		 Ej. 196 (folio 243; pág. 150)	
 125 R ³ : metilo R ⁵⁷ : H R ⁵⁸ : iBu 127 R ³ : 4-metoxifenilo R ⁵⁷ : H R ⁵⁸ : iBu 128 R ³ : fenilo R ⁵⁷ : metilo R ⁵⁸ : iBu 129 R ³ : metilo R ⁵⁷ : metilo R ⁵⁸ : iBu (folio 239-240; pág. 137-138)		 187 R ³ : pentafluorofenilo 188 R ³ : 2,4-dimetoxifenilo (folio 242; pág. 148)			

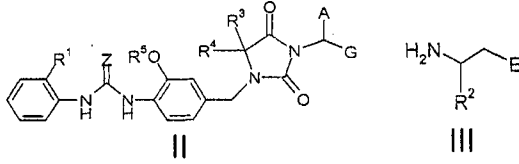
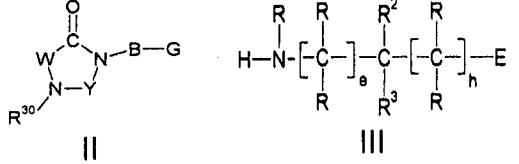
Que D1 divulga compuestos de formula I que incluyen los compuestos reclamados bajo la fórmula I de la solicitud, tal como se expone en el cuadro comparativo. Adicionalmente, D1 divulga composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de formula I o sus sales tolerables y excipientes farmacéuticamente adecuados (folio 200; pág. 183).

En consecuencia, dichos compuestos reclamados y las composiciones farmacéuticas que los contienen, se encuentran ya cubiertos por el alcance de D1 y no son nuevos.

➤ Proceso

Se solicita en la reivindicación 9, un procedimiento para preparar compuestos de formula I:

Al comparar el proceso reivindicado con el estado de la técnica esta Oficina encuentra:

SOLICITUD	D1
Procedimiento para preparación de compuestos de formula I, caracterizado por: la reacción entre un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III:  Donde A, Z, E y R¹-R⁵ son según reivindicación 1, o hay grupos funcionales en forma protegida o en forma de precursores, y donde G es hidroxicarbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo o derivados de ácido carboxílico activados.	Proceso para la preparación de compuestos de formula I, que comprende: la reacción de un compuestos de formula II con un compuesto de formula III:  Donde W, Y, B, E, R2, R3 y R30, así como e y h son según reivindicación 1, o alternativamente existen grupos funcionales en forma protegida o en forma de precursores, y donde G es hidroxicarbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo o derivados de ácido carboxílico activados (folios 199-200; pág. 182-183).

Que el proceso solicitado es ya divulgado por D1 (folios 199-200, pág. 182-183), tal como se enseña en el cuadro comparativo, para la preparación de compuestos de formula I; por lo que tal proceso no es nuevo.

5. Respuesta al solicitante

El solicitante no anexa un nuevo capítulo reivindicatorio, por tanto el análisis de patentabilidad se realiza sobre el anterior capítulo reivindicatorio (folios 216-218).

➤ En cuanto a la objeción por novedad el solicitante señala que:

a) Las sustituciones específicas en los compuestos reivindicados no se mencionan explícita ni implícitamente en D1 y por lo tanto ninguno de los compuestos de D1 está incluido dentro del alcance de la invención y que las diferencias estructurales existentes entre los compuestos reivindicados y los de D1 otorgan el carácter novedoso a la solicitud, donde las diferencias radican en el reemplazo específico de un H por -OR⁵ en la solicitud, ya que D1 no anticipa tal reemplazo ni sugiere introducir específicamente el sustituyente -OR⁵ en los compuestos de D1 como está presente en la solicitud (folio 228-229; pág. 1-2 de respuesta)

En referencia a lo anterior, se aclara que no existen diferencias estructurales entre el compuesto de formula I solicitado y el compuesto de formula I de D1, ya que los compuestos de la solicitud con el radical -OR⁵ en el 1,4-fenilene también están implícitamente cubiertos por D1 en otra opción preferida de la invención de D1, donde el fenilene puede estar preferentemente sustituido (folio 189, 197; pág. 38, 80) por sustituyentes particularmente preferidos como OH ó alcoxiC₁₋₄ (folios 185; pág.17), lo que confirma que no hay diferencia entre la solicitud y D1 y que la materia reclamada no es nueva al estar ya incluida en D1, tal como se explica en el numeral de novedad.

b) Que los compuestos divulgados en D1 corresponden a una amplia y genérica definición y no divulgan explícita ni implícitamente el sustituyente $-OR^5$... Resaltando que para conseguir el compuesto solicitado de la reivindicación 1 a partir de la amplia definición de D1, se deben realizar muchas selecciones para llegar a la fórmula general señalada en la solicitud (folio 229; pág. 2 de respuesta).

Al respecto, se reitera primero que compuestos solicitados de fórmula I con el sustituyente $-OR^5$ en el 1,4-fenilene hacen parte de otra opción preferida de la invención de D1, como ya se indicó en el anterior punto; y segundo, que para obtener compuestos como los solicitados en la reivindicación 1 de la solicitud sólo hay que tomar compuestos de D1 (como los ej. 6, 8, 17, 19, 88, 92, 125, 127, 129, 131, 132, 187, 188, 196) donde el 1,4-fenilene no está sustituido y sustituirlo por los sustituyentes particularmente preferidos (como OH ó alcoxi C_{1-4} , folio 185; pág. 17) que señala D1, para obtener así compuestos de otra opción de la invención de D1 donde el fenilene está preferentemente sustituido (folio 189, 197; pág. 38, 80). Es decir, que no es cierto que haya que realizar muchas selecciones en los diversos radicales de la fórmula I de D1 para llegar a compuestos de fórmula I de la solicitud, ya que sólo basta con la selección de sustituyentes para el fenilene en un compuestos de fórmula I de D1.

c) Que dado el carácter novedoso de la invención vale la pena resaltar que el compuesto reivindicado presenta una actividad inhibitoria sorprendente frente a los de D1 (folio 230; pág. 3 de respuesta). Indicando que la presencia del sustituyente $-OR^5$ es estrictamente necesaria para que los compuestos de la invención exhiban propiedades superiores e inesperadas, señalando que los datos comparativos muestran una baja actividad inhibitoria de VLA-4 para compuestos de D1 que tienen un H en vez de $-OR^5$ (folio 229; pág. 2 de respuesta).

Ante las observaciones anteriores, se aclara primero que sí el requisito de novedad no se cumple el nivel inventivo no es evaluado, porque se estaría evaluando nuevamente el nivel inventivo de compuestos que ya se conocen tienen la actividad señalada y cuyo valor específico simplemente se ha determinado, puesto que dicha actividad y su valor son propiedades intrínsecas de los compuestos ya divulgados en D1.

Segundo, que no obstante y teniendo presente que se ha señalado que los compuestos de la solicitud no son nuevos, se aclara que D1 ya divulga que dentro de los compuestos de fórmula I existen compuestos con actividad inhibitoria HVLA-4 del mismo orden en concentración (como ej. 7:2,5nM; ej. 8:3,8nM; ej. 17:1,5nM; ej. 19:3nM; ej. 47:0,85nM; ej. 67:2,3nM; ej. 186:2,9nM; ej. 187:2,5nM; ej. 188:1,6nM entre otros ejemplos; folios 220-221; pág. 157-158) que los compuestos de la solicitud (ej. 1:0,3nM; ej. 2:0,5nM; ej. 5:25,9nM; ej. 7:2,1nM; ej. 10:0,6nM; ej. 13:1,8nM; ej. 16:0,9nM; ej. 19:4,4nM; folio 125; pág. 69); lo que indica que los compuestos de la solicitud son compuestos alternativos dentro de los compuestos de fórmula I de D1 para lograr actividades inhibitorias del mismo orden y valor de concentración ni, sin que tengan entonces los compuestos solicitados una ventaja técnica dentro de la misma materia de D1.

Tercero, que adicionalmente no es correcta la afirmación del solicitante, relacionada con que los compuestos de D1 que presenta H en lugar de $-OR^5$ tengan una baja actividad inhibitoria:

SOLICITUD	D1	D1
 Ej. 19 (folio 116; pág. 60) CI50: 4,4nM (folio 125 pág. 69)	 Ej. 17 (folio 235; pág. 117) CI50: 1,5nM (folio 220; pág. 157)	 Ej. 19 (folio 236; pág. 118) CI50: 3nM (folio 220; pág. 157)

Puesto que, como se observa en el cuadro comparativo, los ej. 17 y 19 de D1, estructuralmente análogos a los solicitados como el ej. 19, presentan mayor actividad inhibitoria que el ej. 19 de la solicitud (con -OR⁵); lo que comprueba que compuestos de D1 con el radical -OR⁵ no presentan ventaja alguna a los compuestos que presentan H en tal posición, permitiendo concluir entonces que no es estrictamente necesario tal radical -OR⁵ (como lo afirma el solicitante) para obtener compuestos con actividad inhibitoria HVLA-4 del orden y valor de concentración dado en la solicitud.

d) Que se podría objetar la novedad de la solicitud únicamente si D1 proporcionara información implícita sobre el reemplazo del H por el sustituyente -OR⁵ y sobre las propiedades mejoradas que se consiguen mediante tal sustitución (folio 231; pág. 4 de respuesta).

En referencia, es necesario aclarar que para evaluar la novedad sólo se tienen en cuenta las características esenciales de la materia solicitada: es decir, todos los elementos técnicos que conforman el compuesto de formula I (el núcleo químico estructural, sus radiales y los sustituyentes señalados en los mismos), pero no las propiedades que tenga tal materia reclamada; por tanto, no es correcta la anterior afirmación del solicitante, ya que las propiedades de la materia reclamada es necesaria únicamente para evaluar nivel inventivo.

e) Que aunque reconoce la autonomía de este Despacho para tomar una decisión acorde con el propio análisis de patentabilidad realizado, solicita que el análisis no se aparte de las conclusiones de otras Oficinas (folio 231; pág. 4 de respuesta).

Respecto a lo anterior y acorde con el reconocimiento del solicitante se reitera que esta Oficina tiene autonomía para tomar una decisión acorde con el propio análisis de patentabilidad realizado a la materia solicitada, en donde se han tenido en cuenta las observaciones del solicitante en sus respuestas a los anteriores conceptos emitidos y se han realizado las aclaraciones respectivas.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1-10 (folios 216-218).

Bogotá, D.C.

CONCEPTO TECNICO No. 2645	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
------------------------------	---

082

Poder al q' se base 250
referencia en el formulario
de modificación cambio de
nombre y apoderado Fl. 165

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

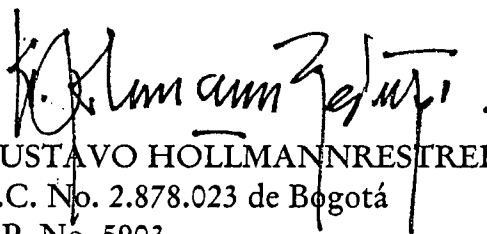
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

E. S. D.

REF: Poder otorgado por la sociedad AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH,
domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN
RESTREPO el 11 de febrero de 2000, con facultades para sustituir
y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Santafé
de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente digo a usted,
que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en
Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas
facultades con que me fue conferido para este caso.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903

Acepto la sustitución,


LUIS PATIÑO LEYVA
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P. No. 2698



24 FEB 2004

Compania QO, GUSTAVO HOLLANDER RESTREPO

~~C-2878023.~~

662

BOGOTA TP# J903 CSJ

Que la (3) est une

document with the

La constancia

—

El Mesón Santa del Umbral de
Bogotá hizo donar 100 copias
copias de esta obra al
destino de la obra
2003
CIBER-ROSA CAYANA

The undersigned , acting on behalf of and representing of , domiciled in, hereby appoint(s) LUIS PATIÑO LEYVA and/or GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on patent matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to patents.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, conciliating, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in on this day of of

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Signature: [Signature]

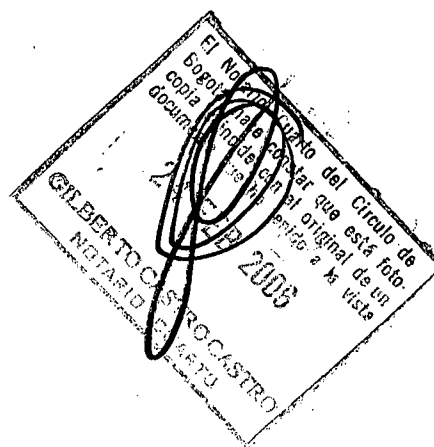
Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, así como sus traspasos, prórrogas y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre patentes; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con patentes.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, conciliar, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de



Der Notar versichert, daß er die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 7 BeurkG gefragt hat. Die Frage wurde verneint.

The Notary Public confirms, that he has asked the participants, if there has been a prior involvement in the meaning of § 3 section 1 sentence 1 No. 7 BeurkC (Law on Notarization). This question was answered in the negative.

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein, Niedernhausen,
2. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer, Frankfurt,

...den hiermit beglaubigt.

have signed this document.

Sie sind mir persönlich bekannt.

They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die Personen zu 1) und 2) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

At the same time it is confirmed that the persons 1) and 2) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

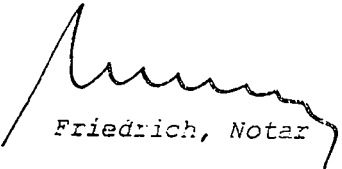
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 10. Oktober 2005 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on October 10, 2005, or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 01. Dezember 2005




Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR

Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.

Gebühr § 150 Kost.O.

Steuer 16 %

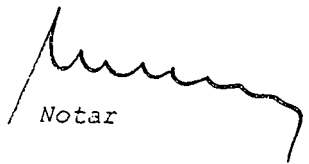
13,50 EUR

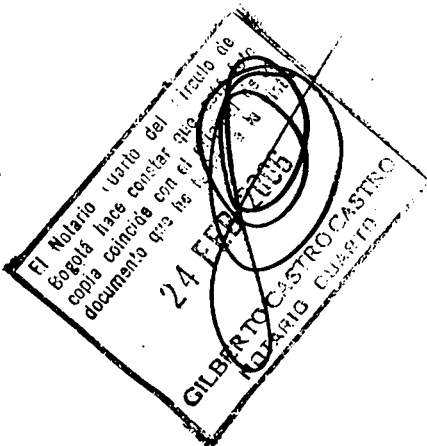
13,-- EUR

4,24 EUR

30,74 EUR

=====


Notar



252
58
59



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der) Notars

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 05.12.05
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 9637
9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift

i.A. Simon

