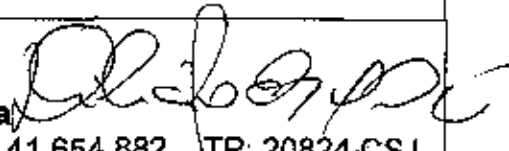


FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1) SOLICITUD DE:		
☐ Corrección de error material ☒ Modificación a una solicitud		
2) SOLICITANTE	Nombre: INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION Dirección: 100 Cummings Center, Beverly, MA 01915, USA Nacionalidad o Domicilio: Beverly, MA, USA Lugar de Constitución: Massachussets, Estados Unidos Teléfono: Fax: E. Mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO _____
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) NUMERO DE EXPEDIENTE: 04016685		
5) DESCRIPCIÓN DE LA CORRECCIÓN O MODIFICACIÓN SOLICITADA: Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza el anterior.		
6) Comprobante de pago No. 06-37.427 Fecha: Mayo 17, 2006		
7) Anexos: ☒ Comprobante de la tasa ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Certificado de Existencia y Representación legal, cuando el solicitante sea persona Jurídica		
8) Nombre: <u>DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN</u> Firma:  C.C.: 41.654.882 TP: 20824 CSJ		

196 at
197

PS43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 37,427
FECHA : MAYO 17 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49045929	17/05/2006	7,214,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

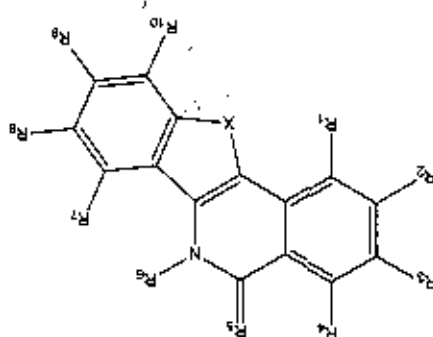
RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. (1) Un compuesto con la fórmula



(1a)

o un hidrato o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

en donde:

R₅ es NH₂

R₆ es -H o un alquilo C₁-C₄;

X es -C(O)-, -CH₂-, -CH(halógeno)-, -CH(OH)(CH₂)_n-, -CH(OH)-arileno-, -O-, -NH-, -S- o -CH(NR₁₁R₁₂), en donde n es un entero que se encuentra en el rango entre 0-5;

R₁₁ y R₁₂ son independientemente -hidrógeno o un alquilo de C₁-C₉, o N, R₁₁ y

R₁₂ se seleccionan conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un

átomo de nitrógeno;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente -hidrógeno, -halógeno, hidroxilo, -O-(alquilo C₁-C₅), alquilo -C₁-C₁₀, -halogenuro de alquilo, -alquénilo de

148 P
199

15-06-06

2

-C₂-C₁₀, carbociclo de -C₃-C₈, -arilo, -NH₂, -alquilamino, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo de -C₁-C₅), -OC(O)(alquilo de C₁-C₅), NO₂ o -A-B;

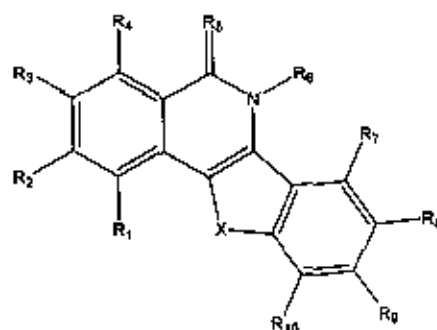
en donde A es -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(alquilo de C₁-C₄)-, -NH-, -CH₂-, -S- o -C(S)-;

B es un alquilo de -C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, carbociclo de -C₃-C₈, arilo, -NZ₁Z₂, -alquilamino, -aminodialquilo, -arilamido, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo de -C₁-C₅), o -C(O)O-fenilo, un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, o B es un grupo alquilo de -C₁-C₅ en el cual uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo -C₁-C₅ se substituye con un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 de los átomos de carbono del anillo del carbociclo son independientemente substituidos por un átomo de N, O o S, cualquiera de los grupos que preceden a B están sin sustituir o substituidos con uno o más -O-(alquilo de C₁-C₅), -halógeno, -halogenuro de alquilo, -alcanol, -alquilamino, -hidroxilo, -NO₂, -NH₂, -aminoalquilo, -aminodialquilo, , alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de -C₂-C₁₀, alquinilo de -C₂-C₁₀, -arilo, -bencilo, -alquilamido, -alquilcarboxilo, -alquilenio-C₁-C₅-C(O)O-C₁-C₅ alquilo, -alquilenio-C₁-C₅-CO(O)-C₁-C₅ alquilo, o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; y

Z₁ y Z₂ son independientemente -H o alquilo de -C₁-C₁₀, el cual está sin sustituir o substituido con uno o más -halógeno, -OH o -N(Z₃)(Z₄), donde Z₃ y Z₄ son independientemente, -H o alquilo de -C₁-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o

substituido con uno o más -halógeno, -hidroxilo o -NH₂; o N₁-Z₃ y Z₄ son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático sin sustituir o substituido de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; o N₁-Z₁ y Z₂ son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

2. Σ Un compuesto con la fórmula



(Ib)

o un hidrato o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
en donde:

R₅ es O;

R₆ es -H o un alquilo C₁-C₄;

X es -CH(halógeno)-, -CH(OH)(CH₂)_n, -CH(OH)-arileno-, -NH-, -S- o -CH(NR₁₁R₁₂), en donde n es un entero que se encuentra en el rango entre 0-5;

R_{11} y R_{12} son independientemente -hidrógeno o un alquilo de C_1-C_9 , o N, R_{11} y R_{12} se seleccionan conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9$ y R_{10} son independientemente -hidrógeno, -halógeno, hidroxilo, -O-(alquilo C_1-C_5), alquilo $-C_1-C_{10}$, -halogenuro de alquilo, -alquenilo de $-C_2-C_{10}$, carbociclo de $-C_3-C_8$, -arilo, $-NH_2$, -alquilamino, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ (alquilo de $-C_1-C_5$), $-OC(O)$ (alquilo de C_1-C_5), NO_2 o -A-B;

en donde A es $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON$ (alquilo de C_1-C_4)-, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ o $-C(S)-$;

B es un alquilo de $-C_1-C_{10}$, alquenilo de C_2-C_{10} , carbociclo de $-C_3-C_8$, -arilo, $-NZ_1Z_2$, -alquilamino, -aminodialquilo, -arilamido, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -(alquilo de $-C_1-C_5$), $-C(O)O$ -fenilo, un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, o B es un grupo alquilo de $-C_1-C_5$ en el cual uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo $-C_1-C_5$ se substituye con un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 de los átomos de carbono del anillo del carbociclo son independientemente substituidos por un átomo de N, O o S, cualquiera de los grupos que preceden a B están sin sustituir o substituidos con uno o más -O-(alquilo de C_1-C_5), -halógeno, -halogenuro de alquilo, -alcohol, -alquilamino, -hidroxilo, $-NO_2$, $-NH_2$, -aminoalquilo, -aminodialquilo, alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de $-C_2-C_{10}$, -arilo, -bencilo, -alquilamido, -alquilcarboxilo, -alquilenio- $C_1-C_5-C(O)O-C_1-C_5$ alquilo, -alquilenio- C_1-C_5-

CO(O)-C₁-C₅ alquilo, o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; y

Z₁ y Z₂ son independientemente -H o alquilo de -C₁-C₁₀, el cual está sin sustituir o substituido con uno o más -halógeno, -OH o -N(Z₃)(Z₄), donde Z₃ y Z₄ son independientemente, -H o alquilo de -C₁-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o substituido con uno o más -halógeno, -hidroxilo o -NH₂; o N, Z₃ y Z₄ son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático sin sustituir o substituido de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; o N, Z₁ y Z₂ son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

3. 4^a El compuesto de la reivindicación 2 en donde R₆ es hidrógeno.

4. 5^a El compuesto de la reivindicación 1 en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, halógeno, -NO₂, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, NH₂, -aminoalquilo, -aminodialquilo o -A-B.

253

15-06-06

6

5. ☒ El compuesto de la reivindicación 4, en donde R_8 o R_9 , pero no ambos, es -A-B.
6. ☒ El compuesto de la reivindicación 5 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , y R_{10} son hidrógenos.
7. ☒ El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_9 es -A-B.
8. ☒ El compuesto de la reivindicación 4, en donde R_9 es -A-B.
9. ☒ El compuesto de la reivindicación 6, en donde R_9 es -A-B y R_8 es hidrógeno.
10. ☒ El compuesto de la reivindicación 5, en donde A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHCO}-$.
11. ☒ El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHCO}-$.
12. ☒ El compuesto de la reivindicación 7, en donde A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHCO}-$.

T 2/2

203/6
204

15-06-06

7

13. ~~14~~ El compuesto de la reivindicación 8, en donde A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHCO}-$.
14. ~~15~~ El compuesto de la reivindicación 9, en donde A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHCO}-$.
15. ~~16~~ El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_9 es $-\text{A-B}$ y B es alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_8$, carbociclo de $-\text{C}_3-\text{C}_8$, -arilo, -alquilamino, -alcanol, un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, o B es un grupo alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$ en el cual uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo $-\text{C}_1-\text{C}_5$ se substituye con un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 de los átomos de carbono del anillo del carbociclo son independientemente substituidos por un átomo de N, O o S.
16. ~~17~~ El compuesto de la reivindicación 15, en donde B es alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$.
17. ~~18~~ El compuesto de la reivindicación 4, en donde A es $-\text{SO}_2$ y B es NZ_1Z_2 , y Z_1 y Z_2 son independientemente hidrógeno, o alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$, sin substituir o substituido con -halógeno, -hidroxilo o $-\text{NZ}_3\text{Z}_4$; en donde Z_3 y Z_4 son independientemente hidrógeno, alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$, sin substituir o substituido con uno o más -halógeno, -hidroxilo o $-\text{NH}_2$, o en donde N, Z_1 y Z_2 , seleccionados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos

2040
205

15-06-06

8

de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

18. ~~18~~ El compuesto de la reivindicación 17, en donde Z_1 y Z_2 son $-(CH_2)_nD$; en donde n es un número entero en el rango entre 1-5, y D es hidrógeno, hidroxilo, un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno, o $-NZ_3Z_4$; en donde Z_3 y Z_4 son independientemente hidrógeno, metilo o etilo.
19. ~~19~~ El compuesto de la reivindicación 17, en donde B es un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, estando el carbociclo sin sustituir o substituido con uno o mas metilo, etilo, o alcano.
20. ~~20~~ El compuesto de la reivindicación 17, en donde Z_1 es hidrógeno y Z_2 es $-NZ_3Z_4$ en donde n es un número entero en el rango entre 1-5, y Z_3 y Z_4 son independientemente metilo o etilo, o, tomados conjuntamente, $-NZ_3Z_4$ forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

65-7
206

15-06-06

9

21.22 El compuesto de la reivindicación 14, en donde X es $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{SO}_2-$ y B es NZ_1Z_2 ; en donde Z_1 y Z_2 son independientemente hidrógeno, o alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$, sin sustituir o substituido con $-\text{halógeno}$, $-\text{hidroxilo}$ o $-\text{NZ}_3\text{Z}_4$; en donde Z_3 y Z_4 son independientemente hidrógeno, alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$, sin sustituir o substituido con uno o más $-\text{halógeno}$, $-\text{hidroxilo}$ o $-\text{NH}_2$; o en donde Z_1 y Z_2 , seleccionados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

22.23 El compuesto de la reivindicación 21, en donde Z_1 y Z_2 son $-(\text{CH}_2)_n\text{D}$, en donde n es un número entero en el rango entre 1-5, y D es hidrógeno, hidroxilo, $-\text{NZ}_3\text{Z}_4$, o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; en donde Z_3 y Z_4 son independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

23. El compuesto de la reivindicación 17, en donde B es un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O ó S, estando el carbociclo sin sustituir o substituido con uno o mas metilo, etilo, o alcohol.

200
207

15-06-06

10

24. 15 El compuesto de la reivindicación 17, en donde Z_1 es hidrógeno y Z_2 es $-(CH_2)_n-NZ_3Z_4$, en donde n es 2 o 3, y Z_3 y Z_4 son independientemente metilo o etilo, o, tomados conjuntamente, $-NZ_3Z_4$ forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.
25. 21 El compuesto de la reivindicación 1 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$, $-CH_2-$ o $-CH(NR_{11}R_{12})$ en donde R_{11} y R_{12} son hidrógeno, alquilo de $-C_1-C_9$, o $NR_{11}R_{12}$, tomados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual uno de los átomos de carbono del anillo se substituye por un átomo de nitrógeno y hasta 3 de los átomos de carbono restantes del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S.
26. 22 El compuesto de la reivindicación 5 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$, $-CH_2-$ o $-CH(NR_{11}R_{12})$ en donde R_{11} y R_{12} son hidrógeno, alquilo de $-C_1-C_9$, o $NR_{11}R_{12}$, tomados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual uno de los átomos de carbono del anillo se substituye por un átomo de nitrógeno y hasta 3 de los átomos de carbono restantes del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S.

208

27. ~~El~~ El compuesto de la reivindicación 7 en donde X es -C(O)-, -CH(OH)-, -CH(Br)-, -CH₂- o -CH(NR₁₁R₁₂) en donde R₁₁ y R₁₂ son hidrógeno, alquilo de -C₁-C₉, o NR₁₁R₁₂, tomados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual uno de los átomos de carbono del anillo se substituye por un átomo de nitrógeno y hasta 3 de los átomos de carbono restantes del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S.
28. ~~El~~ El compuesto de la reivindicación 8 en donde X es -C(O)-, -CH(OH)-, -CH(Br)-, -CH₂- o -CH(NR₁₁R₁₂) en donde R₁₁ y R₁₂ son hidrógeno, alquilo de -C₁-C₉, o NR₁₁R₁₂, tomados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual uno de los átomos de carbono del anillo se substituye por un átomo de nitrógeno y hasta 3 de los átomos de carbono restantes del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S.
29. ~~El~~ El compuesto de la reivindicación 9 en donde X es -C(O)-, -CH(OH)-, -CH(Br)-, -CH₂- o -CH(NR₁₁R₁₂) en donde R₁₁ y R₁₂ son hidrógeno, alquilo de -C₁-C₉, o NR₁₁R₁₂, tomados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual uno de los átomos de carbono del anillo se substituye por un átomo de nitrógeno y hasta 3 de los átomos de carbono restantes del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S.

2007

15-06-06

12

30. 31 El compuesto de la reivindicación 5 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$ o $-CH_2-$.

31. 32 El compuesto de la reivindicación 5 en donde X es $-CH_2-$.

32. 33 El compuesto de la reivindicación 7 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$ o $-CH_2-$.

33. 34 El compuesto de la reivindicación 7 en donde X es $-CH_2-$.

34. 35 El compuesto de la reivindicación 8 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$ o $-CH_2-$.

35. 36 El compuesto de la reivindicación 8 en donde X es $-CH_2-$.

36. 37 El compuesto de la reivindicación 9 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$ o $-CH_2-$.

209/2
210

15-06-06

13

37. ~~38~~ El compuesto de la reivindicación 9 en donde X es $-\text{CH}_2-$.

38. ~~39~~ El compuesto de la reivindicación 12 en donde X es $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{Br})-$
o $-\text{CH}_2-$.

39. ~~40~~ El compuesto de la reivindicación 12 en donde X es $-\text{CH}_2-$.

40. ~~41~~ El compuesto de la reivindicación 13 en donde X es $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{Br})-$
o $-\text{CH}_2-$.

41. ~~42~~ El compuesto de la reivindicación 13 en donde X es $-\text{CH}_2-$.

42. ~~43~~ El compuesto de la reivindicación 17 en donde X es $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{Br})-$
o $-\text{CH}_2-$.

43. ~~44~~ El compuesto de la reivindicación 17 en donde X es $-\text{CH}_2-$.

210
211

44. $\sqrt{}$ El compuesto de la reivindicación 18 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$
o $-CH_2-$.

45. $\sqrt{}$ El compuesto de la reivindicación 18 en donde X es $-CH_2-$.

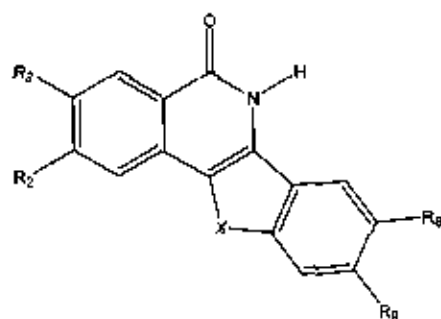
46. $\sqrt{}$ El compuesto de la reivindicación 19 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$
o $-CH_2-$.

47. $\sqrt{}$ El compuesto de la reivindicación 19 en donde X es $-CH_2-$.

48. $\sqrt{}$ El compuesto de la reivindicación 20 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$
o $-CH_2-$.

49. $\sqrt{}$ El compuesto de la reivindicación 20 en donde X es $-CH_2-$.

50. $\sqrt{}$ Un compuesto de fórmula



(III)

o un hidrato o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

en donde:

X es $-\text{CH}_2-$;

R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, halógeno, halogenuro de alquilo, hidroxilo, $-\text{O}-(\text{alquilo de } \text{C}_1-\text{C}_5)$, alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{alquilo de } \text{C}_1-\text{C}_5$ o $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{alquilo de } \text{C}_1-\text{C}_5$;

R_8 es hidrógeno y R_9 es $-\text{A}-\text{B}$ o R_8 es $-\text{A}-\text{B}$ y R_9 es hidrógeno.

A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHCO}-$; y

B es alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_3$, $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$, -alquilamino o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, en donde el alquilamino o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros está sin sustituir o substituido con uno o más -alcanol, -alquilamino, -aminoalquilo, -aminodialquilo o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, en donde el -alcanol, el -alquilamino, el -aminoalquilo, el -aminodialquilo o el carbociclo aromático o no

aromático de 5-10 miembros está sin sustituir o sustituido con alquilo de $-C_1-C_8$ o alcohol; y

Z_1 y Z_2 son independientemente -hidrógeno o alquilo de $-C_1-C_8$, que está sin sustituir o sustituido con uno o más -hidroxilo o $-NZ_3Z_4$, donde Z_3 y Z_4 son independientemente -H o alquilo de $-C_1-C_3$, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más -hidroxilo o $-NH_2$, o N, Z_3 y Z_4 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno, o N, Z_1 y Z_2 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

51. El compuesto de la reivindicación 50, en donde A es $-SO_2-$ y B es $-NZ_1Z_2$.

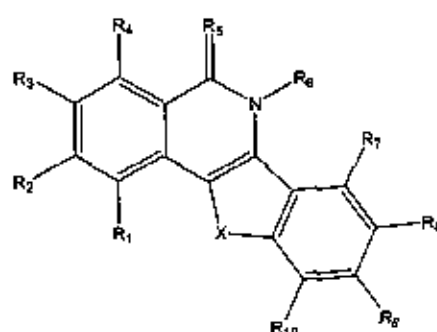
52. El compuesto de la reivindicación 51, en donde Z_1 y Z_2 son independientemente hidrógeno, o alquilo de $-C_1-C_5$, sin sustituir o sustituido con -hidroxilo o $-NZ_3Z_4$, o, tomado conjuntamente, NZ_1Z_2 forma un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

27/5
21/4

53. ζ El compuesto de la reivindicación 52, en donde Z_3 y Z_4 son independientemente hidrógeno, o alquilo de $-C_1-C_3$, sin sustituir o substituido con hidroxilo o NH_2 o, tomados conjuntamente, $-NZ_3Z_4$ forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.
54. ζ El compuesto de la reivindicación 53, en donde N, Z_3 y Z_4 , tomados conjuntamente forman en un grupo piperidina o morfolina sin sustituir, o un grupo piperazina, pirrolidina o imidazol que pueda estar sin sustituir o substituido con $-N-$ (alquilo de $-C_1-C_5$) o $-N-C(O)$ (alquilo de $-C_1-C_5$).
55. ζ El compuesto de la reivindicación 52, en donde cualquiera de los dos NZ_1Z_2 o NZ_3Z_4 es un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual uno de los átomos de carbono del anillo se substituye por un átomo de nitrógeno y hasta 3 de los átomos de carbono restantes del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, estando el carbociclo sin sustituir o substituido con alquilo de $-C_1-C_5$, -alcohol o -alquilamino.

2/4
2/5

566⁴ Una formulación que contiene una cantidad efectiva de un compuesto o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

R_5 es O, NH o S;

R_6 es -H o alquilo de $-C_1-C_4$;

X es $-CH_2-$, $-CH(\text{halógeno})-$, $-CH(OH)(CH_2)_n-$, $-CH(OH)\text{-arileno-}$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$ o $-CH(NR_{11}R_{12})-$, en donde n es un número entero que está en el rango entre 0-5;

R_{11} y R_{12} son independientemente -hidrógeno o un alquilo de C_1-C_9 , o N, R_{11} y R_{12} se seleccionan conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son independientemente -hidrógeno, -halógeno, hidroxilo, $-O(\text{alquilo } C_1-C_5)$, alquilo $-C_1-C_{10}$, -halogenuro de alquilo, -alqueno de

-C₂-C₁₀, carbociclo de -C₃-C₈, -arilo, -NH₂, -alquilamino, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo de -C₁-C₅), -OC(O)(alquilo de C₁-C₅), NO₂ o -A-B;

A es -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(alquilo de C₁-C₄)-, -NH-, -CH₂-, -S- o -C(S)-;

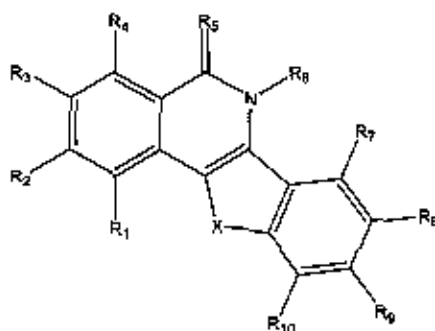
B es un alquilo de -C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, carbociclo de -C₃-C₈, arilo, -NZ₁Z₂, -alquilamino, -aminodialquilo, -arilamido, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo de -C₁-C₅), -C(O)O-fenilo, un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, o B es un grupo alquilo de -C₁-C₅ en el cual uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo -C₁-C₅ se substituye con un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 de los átomos de carbono del anillo del carbociclo son independientemente substituidos por un átomo de N, O o S, cualquiera de los grupos que preceden a B están sin sustituir o substituidos con uno o más -O-(alquilo de C₁-C₅), -halógeno, -halogenuro de alquilo, -alcanol, -alquilamino, -hidroxilo, -NO₂, -NH₂, -aminoalquilo, -aminodialquilo, alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de -C₂-C₁₀, -arilo, -bencilo, -alquilamido, -alquilcarboxilo, -alquilen-C₁-C₅-C(O)O-C₁-C₅ alquilo, -alquilen-C₁-C₅-CO(O)-C₁-C₅ alquilo, o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; y

Z₁ y Z₂ son independientemente -H o alquilo de -C₁-C₁₀, el cual está sin sustituir o substituido con uno o más -halógeno, -OH o -N(Z₃)(Z₄), donde Z₃ y Z₄ son independientemente, -H o alquilo de -C₁-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o substituido con uno o más -halógeno, -hidroxilo o -NH₂; o N, Z₃ y Z₄ son seleccionados

conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático sin sustituir o sustituido de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; o N, Z₁ y Z₂ son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno,

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

57. ~~X~~ Una formulación que contiene una cantidad efectiva de un compuesto o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

R₅ es NH o S;

R₆ es -H o un alquilo C₁-C₄;

X es -C(O)-, -CH₂-, -CH(halógeno)-, -CH(OH)(CH₂)_n-, -CH(OH)-arileno-, -O-, -NH-, -S- o -CH(NR₁₁R₁₂), en donde n es un entero que se encuentra en el rango entre 0-5;

27
218

15-06-06

21

R_{11} y R_{12} son independientemente -hidrógeno o un alquilo de C_1-C_9 , o N, R_{11} y R_{12} se seleccionan conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9$ y R_{10} son independientemente -hidrógeno, -halógeno, hidroxilo, -O-(alquilo C_1-C_5), alquilo $-C_1-C_{10}$, -halogenuro de alquilo, -alquenilo de $-C_2-C_{10}$, carbociclo de $-C_3-C_8$, -arilo, $-NH_2$, -alquilamino, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ (alquilo de $-C_1-C_5$), $-OC(O)$ (alquilo de C_1-C_5), NO_2 o -A-B;

A es $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON$ (alquilo de C_1-C_4)-, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ o $-C(S)-$;

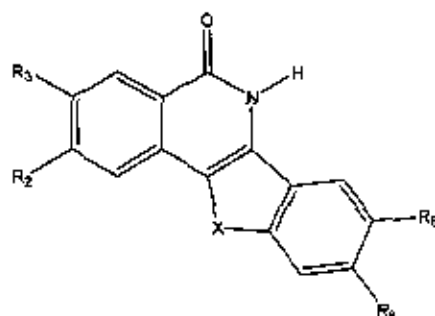
B es un alquilo de $-C_1-C_{10}$, alquenilo de C_2-C_{10} , carbociclo de $-C_3-C_8$, arilo, $-NZ_1Z_2$, -alquilamino, -aminodialquilo, -arilamido, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -(alquilo de $-C_1-C_5$), $-C(O)O$ -fenilo, un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, o B es un grupo alquilo de $-C_1-C_5$ en el cual uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo $-C_1-C_5$ se substituye con un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 de los átomos de carbono del anillo del carbociclo son independientemente substituidos por un átomo de N, O o S, cualquiera de los grupos que preceden a B están sin sustituir o substituidos con uno o más -O-(alquilo de C_1-C_5), -halógeno, -halogenuro de alquilo, -alcanol, -alquilamino, -hidroxilo, $-NO_2$, $-NH_2$, -aminoalquilo, -aminodialquilo, alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de $-C_2-C_{10}$, alquinilo de $-C_2-C_{10}$, -arilo, -bencilo, -alquilamido, -alquilcarboxilo, -alquilenio- $C_1-C_5-C(O)O-C_1-C_5$

alquilo, -alquileo- C_1-C_5 -CO(O)- C_1-C_5 alquilo, o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; y

Z_1 y Z_2 son independientemente -H o alquilo de $-C_1-C_{10}$, el cual está sin sustituir o substituido con uno o más -halógeno, -OH o $-N(Z_3)(Z_4)$, donde Z_3 y Z_4 son independientemente, -H o alquilo de $-C_1-C_5$, cada uno de los cuales está sin sustituir o substituido con uno o más -halógeno, -hidroxilo o $-NH_2$; o N, Z_3 y Z_4 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático sin sustituir o substituido de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; o N, Z_1 y Z_2 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno,

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

58. ¹ Una formulación que contiene una cantidad efectiva de un compuesto o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

X es $-\text{CH}_2-$ u $-\text{O}-$;

R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, halógeno, halogenuro de alquilo, hidroxilo, $-\text{O}-(\text{alquilo de } \text{C}_1-\text{C}_5)$, alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{alquilo de } \text{C}_1-\text{C}_5$ o $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{alquilo de } \text{C}_1-\text{C}_5$;

R_3 y R_4 son independientemente $-\text{hidrógeno}$ o $-\text{A}-\text{B}$;

A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHCO}-$;

B es alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_3$, $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$, $-\text{alquilamino}$ o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, en donde el alquilamino o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros está sin sustituir o substituido con uno o más $-\text{alcanol}$, $-\text{alquilamino}$, $-\text{aminoalquilo}$, $-\text{aminodialquilo}$ o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, en donde el $-\text{alcanol}$, el $-\text{alquilamino}$, el $-\text{aminoalquilo}$, el $-\text{aminodialquilo}$ o el carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros está sin sustituir o substituido con alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_8$ o $-\text{alcanol}$; y

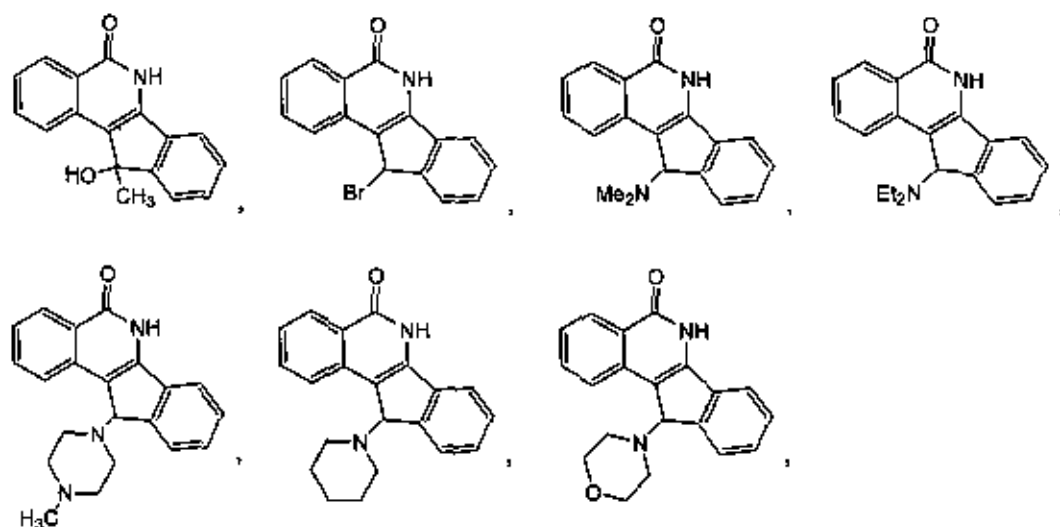
20
221

15-06-06

24

Z_1 y Z_2 son independientemente -hidrógeno o alquilo de $-C_1-C_8$, que está sin sustituir o sustituido con uno o más -hidroxilo o $-NZ_3Z_4$, donde Z_3 y Z_4 son independientemente -H o alquilo de $-C_1-C_3$, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más -hidroxilo o $-NH_2$, o N, Z_3 y Z_4 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno, o N, Z_1 y Z_2 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

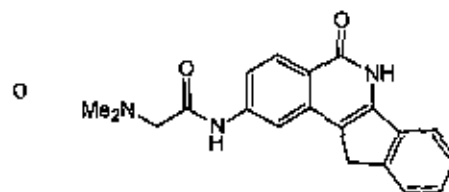
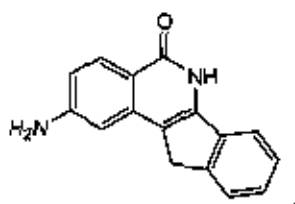
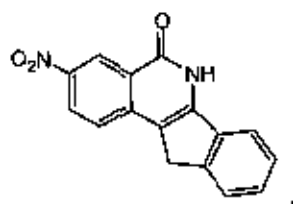
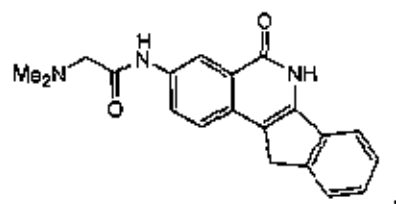
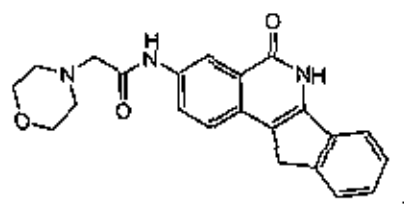
59. Un compuesto seleccionado de:



224
222

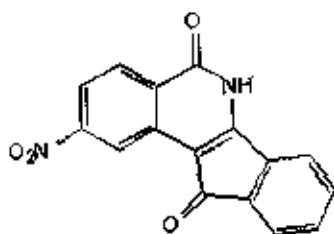
15-06-06

25

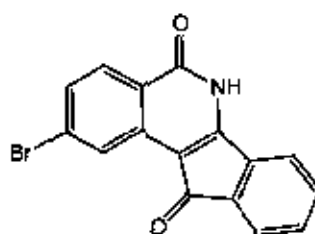


o un hidrato o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

60. Un compuesto que tiene la estructura



O



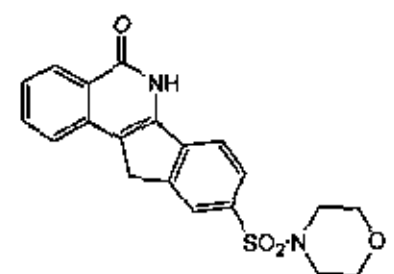
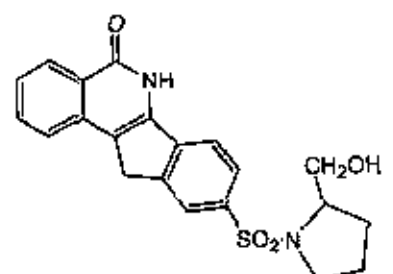
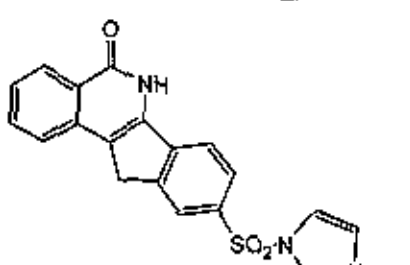
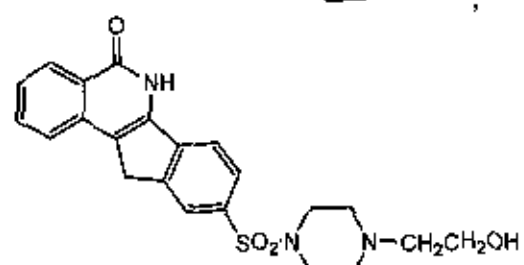
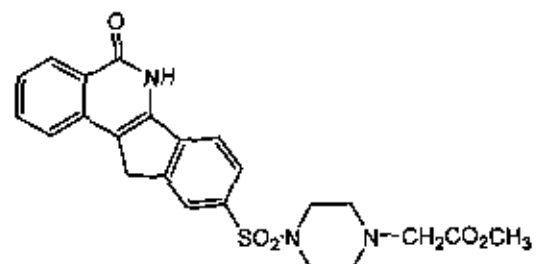
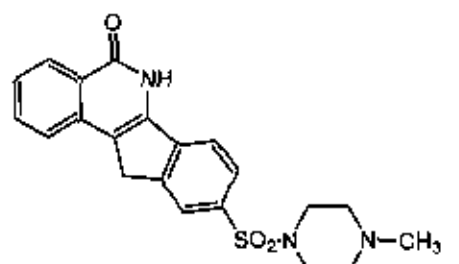
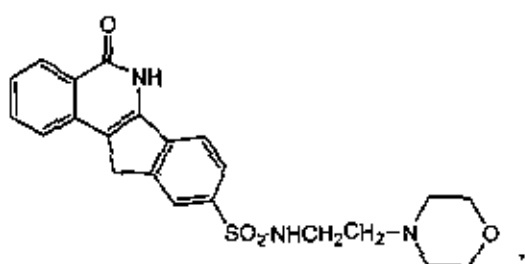
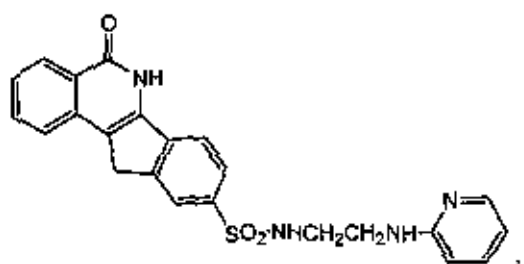
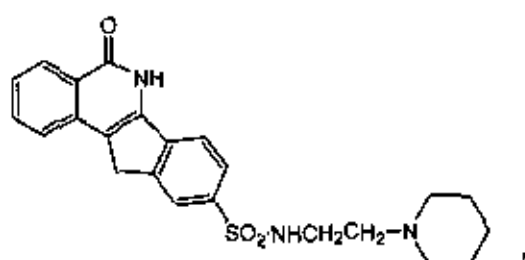
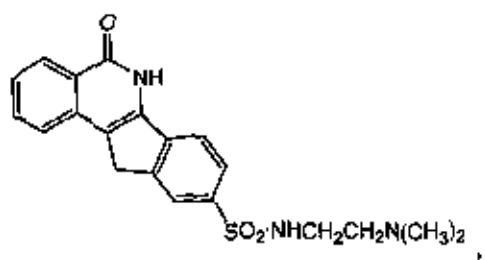
o un hidrato o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

61. El compuesto de la reivindicación 50 que sea

222
223

15-06-06

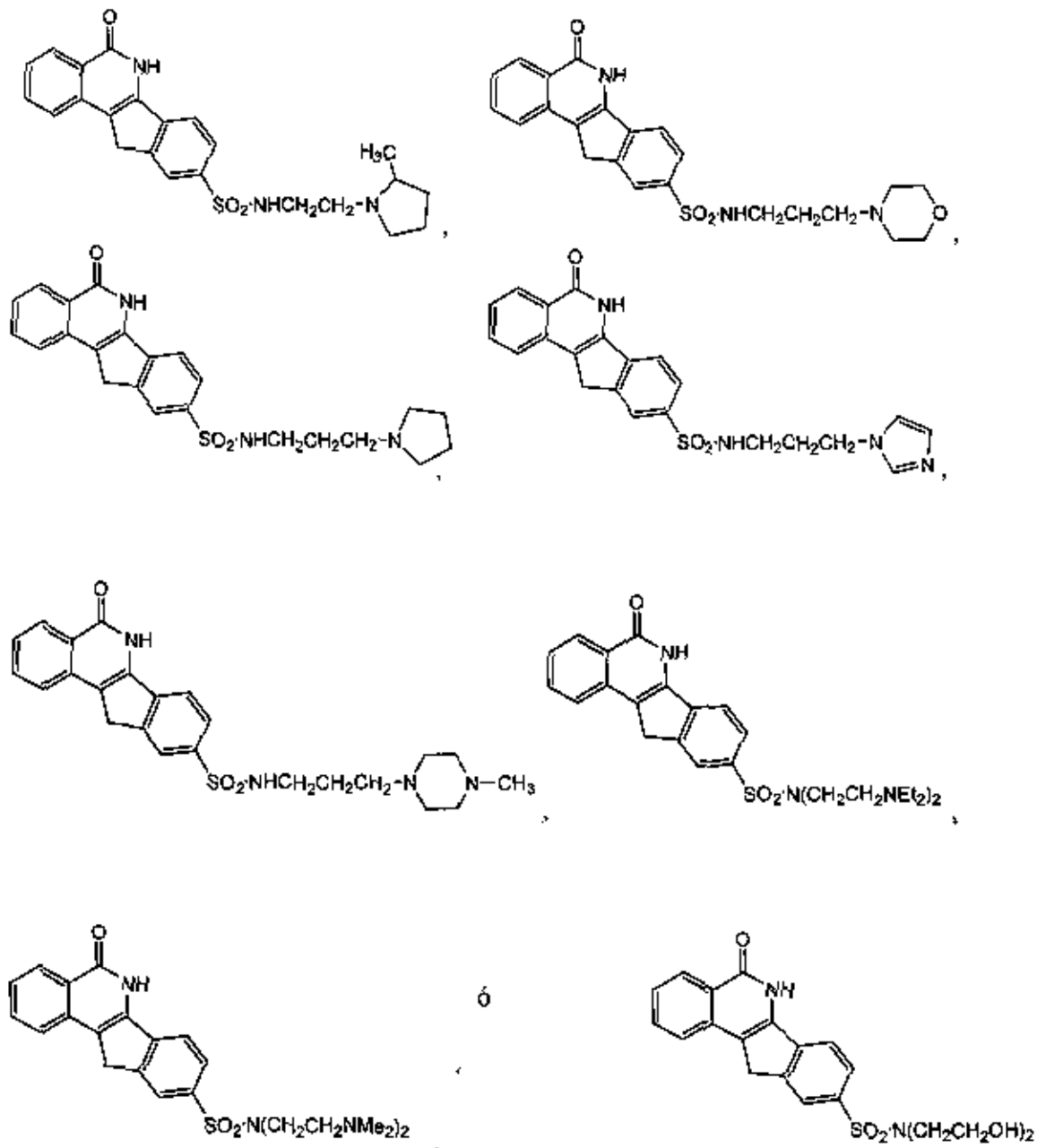
26



23
224

15-06-06

27



o un hidrato o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

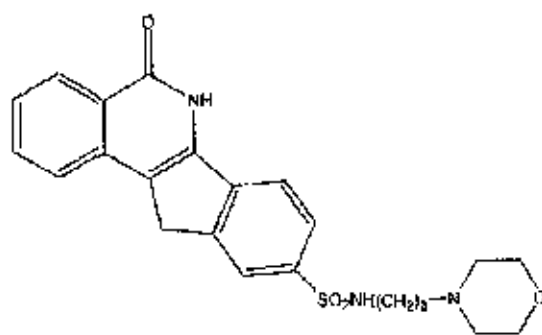
62. El compuesto de la reivindicación 50 que sea

227

15-06-06

30

Que comprende permitir que el compuesto 81

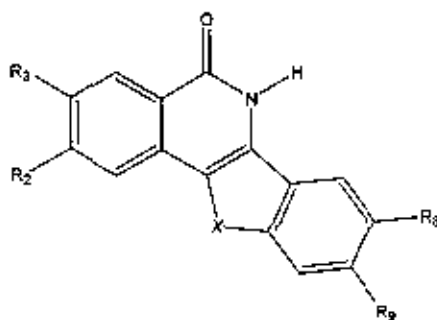


81

reaccione con ácido metanosulfónico bajo condiciones que son suficientes para hacer el compuesto 81 (sal de mesilato).

65. Sal mesilato del compuesto de la reivindicación 62.

66. Un compuesto que tiene la fórmula:



o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este,

229

15-06-06

32

menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno, o N, Z₁ y Z₂ son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno,

67. Una formulación que contiene una cantidad efectiva de un compuesto o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 68 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

United States Patent [19]
Van Duzer et al.

[11] **Patent Number:** 5,260,316
 [45] **Date of Patent:** Nov. 9, 1993

[54] **ISOQUINOLYL SUBSTITUTED
 HYDROXYLAMINE DERIVATIVES**

- [75] **Inventors:** John H. Van Duzer, Asbury; Dennis M. Roland, Basking Ridge, both of N.J.
 [73] **Assignee:** Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, N.Y.
 [21] **Appl. No.:** 893,142
 [22] **Filed:** Jun. 3, 1992

Related U.S. Application Data

- [63] **Continuation-in-part of Ser. No. 738,075, Jul. 30, 1991, abandoned.**
 [51] **Int. Cl.⁵** A61K 31/47; C07D 217/06; C07D 217/16
 [52] **U.S. Cl.** 514/309; 514/213; 514/226.5; 514/372; 514/416; 540/523; 540/552; 544/49; 546/141; 546/142; 546/144; 546/146; 546/147; 546/148; 546/149; 546/150; 546/151; 548/207; 548/472
 [58] **Field of Search** 546/141, 144, 146, 148, 546/149, 151; 514/309

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,738,986	4/1988	Kneen et al.	514/575
4,757,078	7/1988	Misra	546/141
4,769,461	9/1988	Musser et al.	546/152
4,792,560	12/1988	Huang	514/311
4,873,259	10/1989	Summers, Jr. et al.	514/443
4,981,865	1/1991	Bellotti et al.	514/480
5,004,747	4/1991	Ashton et al.	514/309
5,006,534	4/1991	Mohs et al.	514/311
5,036,157	7/1991	Kneen et al.	562/623
5,084,575	1/1992	Kreft, III et al.	546/172
5,162,340	11/1992	Chakravarty et al.	514/309

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

196184	10/1986	European Pat. Off.
0240859	10/1987	European Pat. Off.
0279263	8/1988	European Pat. Off.
292699	11/1988	European Pat. Off.
408760	1/1991	European Pat. Off.
9001929	3/1990	PCT Int'l Appl.
9008545	8/1990	PCT Int'l Appl.
9116298	10/1991	PCT Int'l Appl.
9203130	3/1992	PCT Int'l Appl.

US005260316A

OTHER PUBLICATIONS

Molecular Pharmacology, vol. 40, p. 22 (1991).

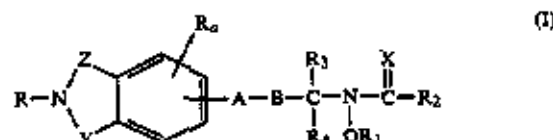
Primary Examiner—Mukund J. Shah

Assistant Examiner—Y. N. Gupta

Attorney, Agent, or Firm—Norbert Gruenfeld

[57] **ABSTRACT**

The compounds of the formula



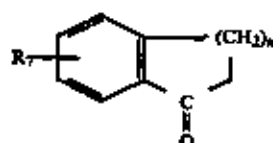
wherein R represents hydrogen, lower alkyl, aryl, biaryl, C₃-C₇-cycloalkyl, aryl-lower alkyl, aryl-lower alkenyl, aryl-lower alkynyl, aryloxy-lower alkyl, arylthio-lower alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkyl, biaryl-lower alkyl, aryl-C₃-C₇-cycloalkyl, aryl-C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkyl or aryloxy-aryl-lower alkyl; and aryl represents carbocyclic or heterocyclic aryl; Z represents C₁-C₃-alkylene or vinylene, each unsubstituted or substituted by lower alkyl; Y represents SO₂ or CO; A represents O, S, or a direct bond; B represents lower alkylene; or B represents lower alkenylene provided that A represents a direct bond; X represents oxygen or sulfur; R₁ represents hydrogen, acyl, lower alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono or di-lower alkylaminocarbonyl, lower alkenylaminocarbonyl, lower alkynylaminocarbonyl, carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkylaminocarbonyl, carbocyclic or heterocyclic arylaminocarbonyl, C₃-C₇-cycloalkylaminocarbonyl or C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkylaminocarbonyl; R₂ represents lower alkyl, lower alkoxycarbonyl-lower alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl, carbocyclic or heterocyclic aryl, carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkyl, amino, mono- or di-lower alkylamino, lower alkenylamino, lower alkynylamino, carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkylamino, carbocyclic or heterocyclic arylamino, C₃-C₇-cycloalkylamino, C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkylamino or lower alkoxycarbonyl-lower alkylamino; R₃ and R₄ independently represent hydrogen or lower alkyl; R₅ represents hydrogen, lower alkyl, halo, trifluoromethyl or lower alkoxy; and pharmaceutically acceptable salts thereof; their preparation and use as lipoxigenase inhibitors are described.

21 Claims, No Drawings

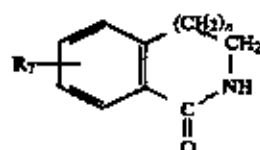
EST 231

5,260,316

13



wherein R_7 represents e.g. halo, lower alkoxy or benzyloxy, and n represents 1 or 2 yields a compound of formula XVI

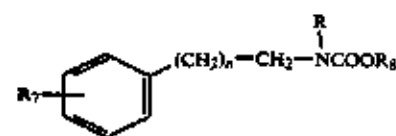


wherein R_7 and n have meaning as defined above for compounds of formula XV. Subsequent N-substitution in the presence of a strong base such as sodium hydride with a reactive esterified derivative of $R-OH$, and in case R_7 represents e.g. lower alkoxy or benzyloxy, later deprotection to R_7 being hydroxy, according to known methods (e.g. hydrogenation or BBr_3), results in a starting material of formula XI or XIV wherein Y represents CO.

A lactam of formula XVI can also be prepared by Beckmann rearrangement of the oxime of a ketone of formula XV in the presence of e.g. phosphorous pentoxide and methanesulfonic acid.

The ketones of formula XV are known in the art or can be prepared according to methodology known in the art, e.g. by Friedel-Crafts cyclization of the appropriately substituted phenylalkanoic acid e.g. with a mixture of phosphorus oxychloride and phosphorus pentoxide.

The lactam derivatives of formula XVI and N-substituted derivatives thereof wherein n represents zero, 1 or 2, and R_7 represents e.g. halo, lower alkoxy or benzyloxy can also be prepared by cyclization of the corresponding urethane of the formula XVII



wherein R has meaning as previously defined; R_8 represents e.g. lower alkyl; n is zero, 1 or 2; and R_7 is halo, lower alkoxy or benzyloxy, preferably located at the meta position, using a Lewis acid such as polyphosphoric acid/polyphosphate ester, similarly to methodology described in J. Het. Chem. 13, 1329 (1976). The starting urethanes are prepared by treating an appropriate R_7 -substituted phenyl- C_1-C_3 -alkylamine with a lower alkyl ester of chloroformic acid.

Another method for the preparation of lactam intermediates of formula XVI (wherein n represents zero, 1 or 2) involves the cyclization of an appropriately substituted ortho (amino-methyl, amino-ethyl or amino-propyl)-benzoic acid derivative, which can in turn be obtained by reduction of the corresponding ortho-(cyano, cyanomethyl or cyanoethyl)-benzoic acid derivative.

A method for the preparation of the N-substituted derivatives of the lactams of formula XVI wherein n

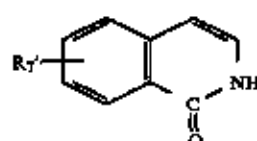
14

(XV)

represents zero (isoindolones, 1-oxo-1,3-dihydrobenzo[c]pyrroles) involves the treatment of an appropriately substituted benzamide first with an alkyllithium reagent, e.g. n -butyl lithium, followed by condensation with dimethylformamide to yield the correspondingly substituted 3-hydroxyisoindolone which is reduced e.g. by catalytic hydrogenation to the isoindolone.

The starting materials of formula XI or XIV wherein Y represents CO and Z represents methylene may also be prepared by selective reduction of the corresponding phthalimides under conditions known in the art, such as with lithium aluminum hydride or by catalytic hydrogenation.

The starting materials of formula XI and XIV wherein Y represents CO and Z represents vinylene can be prepared by heating a correspondingly substituted cinnamoyl azide, e.g. in the presence of iodine in a high boiling solvent such as dichlorobenzene, to obtain a corresponding substituted isocarbostyryl derivative of formula XVIa



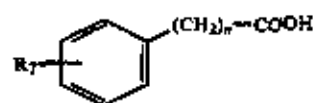
(XVIa)

wherein R_7 represents halo, or R_7 represents e.g. lower alkoxy or benzyloxy in which case such can be converted to a compound of formula XI wherein Z represents vinylene, A represents oxygen and Y represents CO.

The starting materials wherein Y represents SO_2 can be prepared by methods generally known in the art.

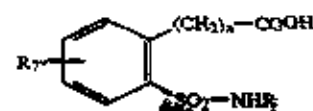
For example, compounds of formula XI wherein Y is SO_2 and Z is C_1-C_3 -alkylene can be prepared as follows:

An ester of a compound of formula XVIII



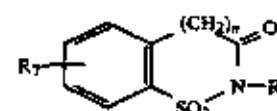
(XVIII)

wherein R_7 represents e.g. lower alkoxy or benzyloxy, preferably located at the meta position, and n is 0, 1 or 2, is treated with chlorosulfonic acid followed by ammonia or RNH_2 to obtain an ester of a compound of the formula XIX



(XIX)

Cyclization under basic conditions with a strong base, e.g. sodium methoxide in toluene, yields a compound of the formula XX



(XX)

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification⁶; C07D 417/12, A61K 31/495	A1	(11) International Publication Number: WO 97/42191 (43) International Publication Date: 13 November 1997 (13.11.97)
(21) International Application Number: PCT/IB97/00393 (22) International Filing Date: 10 April 1997 (10.04.97) (30) Priority Data: 60/016,757 7 May 1996 (07.05.96) US (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BUSCH, Frank, Robert [US/US]; 6 Pheasant Run Drive, Gales Ferry, CT 06335 (US); ROSE, Carol, Anne [US/US]; 34 Silas Deane Road, Ledyard, CT 06339 (US); SHINE, Russell, James [US/US]; 5 Doyle Road, Waterford, CT 06385 (US). (74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; Pfizer Inc., Patent Dept., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, 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, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU. ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.
(54) Title: ~~MESYLATE~~ DIHYDRATE SALTS OF 5-(2-(4-(1,2-BENZISOTHAZOL-3-YL)-1-PIPERAZINYL)-ETHYL)-6-CHLORO-1,3-DIHYDRO-2(1H)-INDOL-2-ONE (=ZIPRASIDONE), ITS PREPARATION AND ITS USE AS DOPAMINE D2 ANTAGONIST		
(57) Abstract The invention relates to the mesylate dihydrate salts of 5-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)ethyl)-6-chloro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one, pharmaceutical compositions containing said mesylate dihydrate salts, and methods of using said mesylate dihydrate salts to treat psychotic disorders.		

Example 3

5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chloro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one methanesulfonate anhydrous

A slurry was produced by charging 350 g of 5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chloro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one and 7000 mL of isopropanol to a 12-liter three-neck, round-bottom flask equipped with a heating mantle, an overhead mechanical stirrer, a condenser, and a temperature probe. The slurry was heated to 50°C while stirring. 65.9 mL of methanesulfonic acid was added slowly through a dropping funnel to the 50°C reaction mixture. A slight exotherm to 55°C along with thickening of the slurry and lightening of the slurry color were observed. The reaction was atmospherically distilled to remove 25% of the volume (1750 mL). The slurry was cooled to ambient temperature and allowed to stir overnight. The product was isolated on a sintered glass funnel and washed with fresh isopropanol. The solids were spread over glass trays and allowed to dry under ambient conditions to a Karl Fischer value of 0.5%. The yield was 420.3 g of product. Evaluation of the product by HPLC showed a peak with a retention time corresponding to that of a standard. The purity of the product, as determined by HPLC (conditions in Table 5), was 99.8%.

Example 4

5-[2-[4-(1-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chloro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one methanesulfonate dihydrate (needle crystals)

A slurry was produced by charging 5 g of 5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chloro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one, 37.5 mL of water, and 20 mL of THF to a 150 mL, three-neck, round-bottom flask equipped with a heating mantle, an overhead mechanical stirrer, a condenser, and a temperature probe. The flask contents were protected from light with an aluminum foil cover. The slurry was heated to 65°C with stirring. Dilute methanesulfonic acid was prepared by combining 1 mL of methanesulfonic acid with 4 mL SWI. The dilute methanesulfonic acid was added slowly through a dropping funnel to the reaction mixture. The reaction was heated to reflux (about 65°C) and a dark red solution formed. The reaction mixture was allowed to stir under reflux conditions for approximately thirty minutes. After the thirty minute period, a seed crystal of the needle shaped polymorph was added to the reaction solution. Crystal formation started, and the heat was removed to allow slow cooling of the reaction with stirring. During cooling at 50°C, a thick "pinkish" slurry was observed

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

202075

Bogotá, D.C., (14 de Agosto de 2007)

Abogado

DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

Solicitante: INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION

ASUNTO	Radicación	04016685
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10419
	Folios	011

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:

1. Documentos estudiados

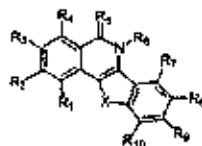
- 1.1. Descripción: Folios : 68 a 131 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios : 132 a 147 como se radicó inicialmente
Folios : 197 a 228 (nuevo capítulo reivindicatorio).
- 1.3. Prioridad: Folios : 5 a 56 (31 de Agosto de 2001 , US09/944,524).

2. Objeto de la Invención

- **Título de la solicitud:** Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina y métodos para usar los mismos.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina.

Reivindicaciones 1– 56,59-62,65-66 : Compuesto de la fórmula (I):



Reivindicaciones 63-64
Reivindicación 57-58 ,67

: Métodos para producirlo.
: Formulación farmacéutica.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias o enfermedades de reperusión mediadas por los receptores PARS.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos y métodos para utilizarlos.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : C07D , A61K31/47.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Título:

- El título de la solicitud no debería incluir el término " métodos para usar los mismos". Se solicita realizar la corrección respectiva.

3.2. Descripción (artículo 28 D. 486)

- La descripción presentada por el solicitante no está acorde al nuevo capítulo reivindicatorio. Se solicita hacer la corrección respectiva.
- En donde se define aril (Folios 87-88) como piridina , N-piridina, 2-piridina, 3-piridina y piridina estos no son grupos arilos . Lo mismo sucede para los términos aralkilos y arilamidos. Se solicita hacer la corrección respectiva.
- En donde se habla de la síntesis de 9-clorosulfonil-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno [1,2-C] isoquinolina (Folio 115), aparece el término clorosulfonil cloruro el cual no es correcto. Se solicita hacer la corrección respectiva.
- En el folio 90 en donde se define el término heterociclo dice " Ejemplos representativos de grupos heterocíclicos no incluyen, pero no se limitan a ", no es claro. Se solicita hacer la corrección o la aclaración respectiva.

3.3. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Para la reivindicación 2 , se observa que el solicitante eliminó los sustituyentes para R5 = (NH o S) y para X los sustituyentes : CH₂, O Y NH, lo cual no se encuentra justificado plenamente de acuerdo a lo reivindicado inicialmente. Se solicita hacer aclaración o la corrección al respecto.
- Para las reivindicaciones 1 -2,56-57,66 para el sustituyente B dice " cualquiera de los grupos que preceden a B están sin sustituir o substituidos con uno o más -O-(alquilo C₁-C₅..... o -O- alquileo C₁-C₅ -OC(O)- alquilo C₁-C₅". Comparando con lo reivindicado en el documento original en el cual dice " B es alquilo C₁-C₁₀..... o -C(O)O-fenilo los cuales pueden sustituirse o no por -O-(alquilo C₁-C₅..... o -O- alquileo C₁-C₅ -OC(O)-

alquilo C_1-C_5 ”, no es claro ya que en el nuevo capítulo reivindicatorio se da a entender como si estos sustituyentes fueran de A. Se solicita hacer la aclaración o corrección respectiva.

- Para las reivindicaciones 1-2,50,54-58 ,66 se encuentran los siguientes términos “N,Z₃ y Z₄ o N,Z₁ y Z₂”. Según lo definido para el radical B estos radicales tienen la siguiente estructura -NZ₃Z₄ o -NZ₁Z₂. Se solicita hacer aclaración o la corrección al respecto.
- En la reivindicación 4 la cual es dependiente de la reivindicación 1, para los sustituyentes R1,R2,R3,R4,R7,R8,R9,R10, aparecen dos nuevos radicales definidos como (aminoalquilo- y amino dialquilo)por lo cual se está ampliando la característica reivindicada en 1. Se solicita realizar la corrección o aclaración respectiva.
- En la reivindicación 15 la cual es dependiente de la reivindicación 1, para los sustituyentes de B, aparece un nuevo radical definido como (alcohol) el cual esta definido en 1 como **“un sustituyente dentro de cualquiera de los grupos que preceden a B”** por lo cual se está ampliando la característica reivindicada en 1. Se solicita realizar la corrección o aclaración respectiva.
- En la reivindicación 19 la cual es dependiente de la reivindicación 17, para los sustituyentes de B, dice que el carbociclo puede estar sustituido por metilo, etilo o alcohol pero estos están definidos como **“sustituyentes dentro de cualquiera de los grupos que preceden a B”** por lo cual se está ampliando la característica reivindicada en 1. Se solicita realizar la corrección o aclaración respectiva.
- En la reivindicación 20 dice “Z₂ es NZ₃Z₄ en (donde n es un número entero en el rango entre 1-5) no es claro este rango a que hace referencia .Se solicita hacer la corrección o aclaración respectiva.
- En la reivindicación 22 dice “ Z₁ y Z₂ son -(CH₂)_n D en donde D es un carbociclo y Z₃ y Z₄ son hidrógeno, metilo o etilo, el sustituyente en D como carbociclo no se encuentra dentro de lo reivindicado inicialmente , por lo que se está ampliando la característica reivindicada. Se solicita realizar la corrección o aclaración respectiva.
- En la reivindicación 23 la cual es dependiente de la reivindicación 17, para los sustituyentes de B, dice que el carbociclo puede estar sustituido por metilo, etilo o alcohol pero estos están definidos como **“sustituyentes dentro de cualquiera de los grupos que preceden a B”** por lo cual se está ampliando la característica reivindicada en 1. Se solicita realizar la corrección o aclaración respectiva.
- Para la reivindicación 50,58 ,66 se observa que el solicitante ,para B cuando es -alquilo de (C1-C3), eliminó que este se encuentra (sustituido o no por alcohol, alquilamino.....o un carbociclo aromático o no aromático), lo cual no se encuentra justificado plenamente de acuerdo a lo reivindicado inicialmente. Se solicita hacer aclaración o la corrección al respecto.
- Para la reivindicación 55 se habla de que NZ₁Z₂ o NZ₃Z₄ forman conjuntamente un “carbociclo aromático o no aromático estando el carbociclo sin sustituir o sustituido con alquilo de -C1-C5, alcohol , o

carbociclo sin sustituir o sustituido con alquilo de -C1-C5, alcohol , o alquilamino", por lo cual se está ampliando la característica reivindicada en 1 y 2 ya que estos sustituyentes no están contemplados dentro de estas reivindicaciones.. Se solicita realizar la corrección o aclaración respectiva.

- Para la reivindicación 56 se encuentra que se R_5 se define como O, NH y S. El sustituyente S no esta contemplado en la reivindicación 1 ni en la 2 por lo cual se está ampliando la característica reivindicada en 1 y en 2. Se solicita realizar la corrección o aclaración respectiva.
- Para la reivindicación 57 se encuentra que se R_5 se define como NH y S. El sustituyente S no esta contemplado en la reivindicación 1 por lo cual se está ampliando la característica reivindicada en 1. Se solicita realizar la corrección o aclaración respectiva.
- Para la reivindicación 58,66 se encuentra que se R_2 y R_3 se define como -CONH₂. Este sustituyente S no esta contemplado en la reivindicación 1 ni en la reivindicación 2 por lo cual se está ampliando la característica reivindicada en 1 y en 2. Se solicita realizar la corrección o aclaración respectiva.
- Para la reivindicación 67 dice que " Una formulación que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de un compuesto de la reivindicación 68 pero esta reivindicación no existe. Se solicita realizar la corrección o aclaración respectiva.
- Para las reivindicaciones 63 y 64 en donde se habla de un método de producción de un compuesto de fórmula 81 (mesilato). Lo que se observa es que este método de producción sustituyó a las reivindicaciones (57-68) que hablan de método terapéutico, lo cual no se encuentra justificado plenamente de acuerdo a lo reivindicado inicialmente. Se solicita hacer aclaración o la corrección al respecto.
- Para las reivindicaciones 63 y 64 se encuentra el término " bajo condiciones que son suficientes" el cual no es conciso . Se le requiere al solicitante especificar las condiciones a las que hace referencia.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

Se aclara que, de acuerdo al Art 25 , las reivindicaciones 1- 56,59-62,65-66 carecen de unidad de invención por lo siguiente:

Al hacer la revisión correspondiente por parte de esta oficina estos son algunos ejemplos (no limitantes) de los grupos de invención que se distinguen :

- Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 11 sustituidos como:
 - ✓ Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 5,11ceto - 5 oxo.
 - ✓ Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 11-hidroxi-11(-alquil oxi aril)- 5 oxo.
 - ✓ Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 11- dialquilamino - 5 oxo.
 - ✓ Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 11- piperidina - 5 oxo.
 - ✓ Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 11- piperazina - 5 oxo.
 - ✓ Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 11- morfolina - 5 oxo.
 - ✓ Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 11- morfolina - 5 imina
 - ✓ Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 11- morfolina - 5 tiona.

- Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 9 sustituidos como:
- ✓ Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 9-[4-(2 hidroxialquilpiperazina)-sulfonil]-5 oxo.
- ✓ Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 9-[N(imidazol)sulfonil]-5 oxo.

Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 3 sustituidos como:

- ✓ Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 3-morfolina-5 oxo-acetamida.
- ✓ Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina 3-dimetilamino-5 oxo-acetamida.

Cada una de estas invenciones , es una invención distinta caracterizada por su propia característica técnica y no se encuentran tan unidas como para formar un concepto general inventivo único.

En consecuencia, dado que las realizaciones preferidas de la invención reivindicada, manifiestan una falta evidente de un concepto inventivo común a todas ellas, toda vez que en el desarrollo y caracterización de la fórmula I se identifican varios núcleos estructuralmente diferentes y se encuentran tantas invenciones como compuestos, esta Dependencia recomienda realizar las modificaciones correspondientes o proporcionar cada uno de los grupos de invención por separado para su correspondiente evaluación.

5. Determinación del Estado de la Técnica

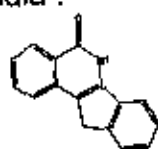
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 31 de Agosto de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US 5260316	ISOQUINOLYL SUBSTITUTED HYDROXYLAMINE DERIVATES	9 de Noviembre de 1993.
D2	WO1997/042191	MESYLATE DIHYDRATE SALTS OF 5-(2-4-(1,2-BENZISOTHIAZOL-3-YL)-1-PIPERAZINYL)-ETHYL)-6-CHLORO-1,3-DIHYDRO-2(1H)-INDOL-2-ONE, ITS PREPARATION AND ITS USE AS DOPAMINE D2 ANTAGONIST.	13 de Noviembre de 1997

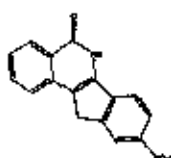
5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La evaluación de nivel inventivo se realizará sobre las reivindicaciones 63-64

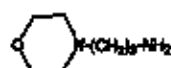
El método de preparación que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula :



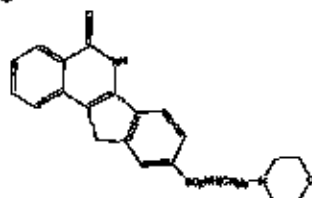
con ácido clorosulfónico para obtener el compuesto



y este a su vez hacerlo reaccionar en presencia de trietilamina o carbonato de sodio con el compuesto de fórmula

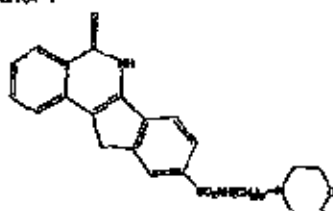


para obtener el compuesto



que se divulgaba previamente en D1 (que enseña derivados de compuestos de isoquinolil hidroxilamina derivados (Folios 230-231)), no está conformado por pasos sorprendentes para el Experto en la Materia, . De manera que carece de Nivel Inventivo.

El método de preparación que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula :



con ácido metanosulfónico para obtener la sal mesilato de este compuesto ,que se divulgaba previamente en D2 (que enseña compuestos de sales de mesilato de indol onas (Folios 232-233) , no está conformado por pasos sorprendentes para el Experto en la Materia. De manera que carece de Nivel Inventivo.

6. CONCLUSION.

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US 5260316	63	Nivel inventivo
D2	WO1997/042191	64	Nivel inventivo

Por los argumentos anteriormente expuestos en el capítulo 4, esta Dependencia no procederá al estudio de la afectación que los documentos reportados en el estado de la técnica ejercen sobre la solicitud en estudio (Reivindicaciones 1- 56,59-62,65-66, 57-58 ,67), hasta tanto no se realicen las modificaciones correspondientes, a fin de dilucidar el alcance de protección solicitado e identificar el concepto común inventivo atribuido al objeto reivindicado.

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 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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

31 AGO. 2007

CONCEPTO TECNICO No.1321	EXAMINADOR TECNICO Código No.202075
--	---

no org