

LLORED A & CIA. S. A.

A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-098197- -00006-0000

Fecha: 2008-05-30 16:40:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 38

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

Re: P1.-SANOFI-AVENTIS.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA 1,2,3 SUSTITUIDA, INHIBIDORES DE LOS FGFS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN".-Clase C07D 471/04.- Expediente número 04-098.197.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 29 de Febrero de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **372**, en relación con reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso y el requisito de Nivel Inventivo, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O SEGUNDO USO:

En relación con las objeciones presentadas por el señor Examinador en contra de la reivindicación 12, dado que "presenta la utilización de los compuestos para composiciones farmacéuticas", me permito señalar que, **debidamente autorizado por mí representado, se ha eliminado la reivindicación en mención del capítulo reivindicatorio** actualmente presentado, con lo cual se da plena respuesta al requerimiento que sobre este particular fue expuesto en el Concepto Técnico número **372**.

4. NIVEL INVENTIVO:

El señor Examinador en su Concepto Técnico número **372** objeta el nivel inventivo de la presente solicitud con base en la existencia del documento **EP 0 097 636 (D1)**, argumentando que:

- (i) "La única diferencia entre la solicitud y **D1** es una fracción radical que sustituye la posición 3 de la Indolizina. El sustituyente en p constituye la principal diferencia, ya que el carbonilo, el fenilo di-sustituido, y el radical sustituyente en m pueden ser idénticos. **Sin embargo, esta ligera diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado, ya que los compuestos continúan teniendo actividad cardiovascular**" (resaltado fuera de texto);
- (ii) "El problema técnico presentado en esta solicitud, es decir **la necesidad de compuestos inhibidores de FGF** útiles para diversos tratamientos, ya había sido resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos. Por esta razón **se considera que las modificaciones en los sustituyentes en la posición p del fenilo (llamado A en D1) son evidentes para una persona medianamente versada en la materia**" (resaltado fuera de texto);
- (iii) "No se presentan datos **que demuestren la ventaja de los compuestos de la solicitud sobre el estado de la técnica**" (resaltado fuera de texto); y
- (iv) "La solicitud también presenta la opción de radicales hidroxí-amino de R3 y/o R4 de forma similar a **D1, por lo que una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría los compuestos de esta solicitud**, por lo cual no puede reconocerse Nivel Inventivo" (resaltado fuera de texto).

Con el fin de demostrar que no existe enseñanza o sugerencia alguna dentro del único documento citado como estado de la técnica más cercano, que pudiera dirigir o motivar en alguna forma a una persona versada en la materia a desarrollar **compuestos inhibidores del factor de crecimiento de Fibroblastos (FGF)**, las composiciones que los contienen y el procedimiento para su obtención, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos, en los cuales se resaltan algunos apartes de la referencia citada, en los cuales se puede apreciar no solamente que no existe mención alguna acerca de la necesidad y ventajas de proporcionar compuestos con actividad inhibitoria de FGF, sino que por el contrario, sus objetivos y enseñanzas se encuentran enfocados en la resolución de situaciones de carácter técnico **completamente diferentes a las abordadas en la presente solicitud**, por lo que es claro que la persona versada en la materia no podría encontrar alguna sugerencia que la llevara al objeto reivindicado, y mucho menos, en forma obvia o evidente.

4.1 CAMPO TÉCNICO:

En primer lugar, resulta necesario hacer una mención particular acerca del hecho de que el documento **D1**, citado como única referencia existente en el estado de la técnica capaz de desvirtuar la altura inventiva de la presente invención, **no fue desarrollado en el mismo campo técnico en el que el solicitante realizó la**

solicitud en estudio, por lo que la persona versada en la materia interesada en solucionar el problema técnico resuelto en la presente invención no podría encontrar alguna sugerencia al respecto a partir de las enseñanzas de **D1**.

En efecto, tal como se ha manifestado claramente a lo largo del texto de la invención en discusión, los compuestos de la presente solicitud son **inhibidores de FGF** (línea 3 de la página 2 de la descripción), actividad que se debe al hecho de que tales sustancias actúan en forma sorprendente como "**poderosos antagonistas del enlace de los FGFs con sus receptores**" (ver líneas 7 y 8 de la página 3 de la descripción). Adicionalmente, en relación con el efecto del FGF sobre el organismo, en el mismo texto de la descripción se ha señalado que:

- (i) "En general, los FGFs están relacionados de forma importante por medio de **secreciones autocrinas, paracrinas o endocrinas en los fenómenos de desregulación de la estimulación del crecimiento de las células cancerosas**. Por otra parte, **los FGFs afectan la angiogénesis tumoral** que desempeña un papel preponderante simultáneamente sobre el crecimiento del tumor, pero también sobre los fenómenos de metástasis" (página 32, línea 12, a página 33, línea 2 de la descripción, resaltado fuera de texto);
- (ii) "La hipertrofia cardíaca tiene lugar como **respuesta a un estrés de la pared ventricular inducido por una sobrecarga en términos de presión o de volumen**. Las consecuencias de esta patología son cambios morfológicos, moleculares y funcionales, como la hipertrofia de los miocitos cardíacos, la acumulación de proteínas matriciales y la reexpresión de genes fetales. **El b-FGF está implicado en esta patología**" (líneas 3 a 13 de la página 41 de la descripción, resaltado fuera de texto);
- (iii) "La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad crónica con una etiología desconocida. La angiogénesis parece afectar de forma importante la progresión de esta patología. Como se ha dicho, **el a-FGF y el b-FGF han sido detectados en el tejido sinovial y en el fluido articular de pacientes afectados por RA, que indican que ese factor de crecimiento interviene en el inicio y/o la progresión de esta patología**" (líneas 6 a 15 de la página 43 de la descripción, resaltado fuera de texto);
- (iv) "Las IBD se caracterizan por **una disfunción inmunitaria**, que se traduce por una producción inapropiada de citoquinas inflamatorias que inducen el establecimiento de un sistema microvascular local. Esta **angiogénesis de origen inflamatorio** tiene como consecuencia una isquemia intestinal inducida por vasoconstricción. **Se han medido importantes porcentajes circulantes y locales de b-FGF en**

pacientes afectados por estas patologías" (líneas 6 a 13 de la página 44 de la descripción, resaltado fuera de texto); y

- (v) "Algunas de esas mutaciones **que afectan más particularmente al FGFR3 conducen principalmente a** acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y a TD (thanatophoric dysplasia); ACH es la forma más habitual de enanismo" (líneas 3 a 7 de la página 45 de la descripción, resaltado fuera de texto).

De acuerdo con lo anterior, al presentar actividad antagonista del enlace de los FGFs con sus receptores y gracias a su baja toxicidad y a sus propiedades farmacológicas y biológicas, los compuestos de la presente invención encuentran aplicación en el tratamiento de las siguientes patologías, tal como se expone en forma condensada en las páginas 45 y 46 de la descripción:

- (i) **Carcinoma que tiene un alto grado de vascularización** (pulmón, mama, próstata, esófago) **o que incluye metástasis** (colon, estómago, melanoma) o que sea **sensible a a-FGF o b-FGF de una forma autocrina**, o en patologías del tipo linfoma o leucemia;
- (ii) **Enfermedades cardiovasculares**, tales como **ateroesclerosis, restenosis postangioplastia, enfermedades relacionadas con complicaciones que aparecen después de la implantación de prótesis endovasculares y/o puentes aortocoronarios** u otros transplantes vasculares e hipertrofia cardíaca o complicaciones vasculares de la diabetes tales como retinopatías diabéticas;
- (iii) **Enfermedades inflamatorias crónicas** tales como la **artritis reumatoide** o la **enfermedad inflamatoria del intestino (IBD)**; y
- (iv) **Acondroplasia, hipocondroplasia y displasia tanatofórica.**

De otro lado, tal como se desprende de las enseñanzas reveladas en la referencia citada, es importante señalar que los compuestos derivados de indolizina de **D1** presentan propiedades farmacológicas como **inhibidores de la translocación del calcio a nivel de la membrana celular**, hecho que era conocido por el solicitante, como se puede apreciar en el cuarto párrafo de la página 2 de la descripción en donde se señalan algunos documentos, entre ellos la patente EP 0 097 636, que revelaban derivados de indolizina con "propiedades inhibitoras de la translocación cálcica".

En otras palabras, las sustancias químicas objeto de **D1 poseen una actividad farmacológica completamente diferente a la de los compuestos de la presente solicitud**, hecho que se encuentra claramente señalado en las líneas 48 a 52 de la

columna 1 del documento US 4,499,095, equivalente a la patente EP 0 097 636 (**D1**), como me permito resaltar en el siguiente aparte tomado del documento citado:

radical, for example tert-butyl or neopentyl. The indoline derivatives of the invention have been found to possess useful pharmacological properties, and more particularly that they are capable of inhibiting calcium translocation at the level of the cell membrane.

De conformidad con la actividad encontrada para tales derivados, en el mismo documento se enseña que resultan útiles para el **tratamiento de ciertos síndromes patológicos del corazón**, en particular angina de pecho, hipertensión, arritmia e insuficiencia circulatoria cerebral, así como también que pueden ser útiles como **medios de potenciación** de la actividad de agentes anti-cáncer, tal como me permito resaltar en el siguiente extracto tomado de la columna 1, líneas 53 a 60, del documento US 4,499,095, mencionado anteriormente:

These properties are likely to render the compounds in question of considerable value in the treatment of certain pathological syndromes of the heart, and more particularly in the treatment of angina pectoris, hypertension, arrhythmias and cerebral circulatory insufficiency. In the anti-tumor field, the compounds of the invention may be useful as a means of potentiating the activity of anticancer agents.

De lo anterior, es completamente claro que los compuestos de la invención difieren de aquellos revelados en **D1** tanto en la actividad farmacológica (inhibición de FGF *versus* antagonismo de calcio), como en la naturaleza de las patologías a las que se dirigen, hechos que se ven ratificados en la columna 2, líneas 48 a 54 de **D1**, en donde se enseña lo siguiente:

It is known that calcium ions, working at the cellular level, regulate the degree of vasoconstriction and, thereby, play a critical role in the anginal attack.

The calcium-antagonistic compounds act at the cell membrane to selectively block calcium access to the contractile process in the arterial cell. Through this action, such compounds manage the following pathological phenomena:

vasospastic angina by dilating coronary arteries to increase myocardial oxygen supply and preventing coronary artery spasm

effort-associated angina by dilating peripheral arteries to reduce afterload and myocardial oxygen demand

mixed angina which involves elements of vasospastic and effort-associated angina.

De conformidad con lo anterior, el señor Examinador podrá apreciar que la actividad de unas sustancias que actúan "en la membrana celular para **bloquear selectivamente el acceso de calcio a los procesos contráctiles en la célula arterial**", tal como la enseñada para los compuestos de **D1**, **es completamente diferente y no tiene ninguna relación con la actividad de los derivados de indolizina de la presente invención**, los cuales actúan como poderosos antagonistas del enlace entre el Factor de Crecimiento Tumoral y sus receptores, de tal forma que **inhiben la actividad del FGF en procesos como la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), proliferación endotelial, proliferación de células tumorales, fenómenos de metástasis, proliferación de células musculares lisas vasculares**, entre otros.

En particular, las patologías cardiovasculares descritas en **D1** no son iguales a las descritas en la presente solicitud. Especialmente, la citación de "ciertos síndromes patológicos del corazón" en **D1 no puede ser considerada como una revelación de las enfermedades cardiovasculares específicas descritas en la presente invención**, ya que de acuerdo con **D1**, son las propiedades de los compuestos allí revelados como inhibidores de la traslocación del calcio a nivel de la membrana celular las que los hacen adecuados para el tratamiento de dichos síndromes, al **bloquear selectivamente el acceso de calcio a los procesos contráctiles en la célula arterial**.

Por el contrario, de conformidad con la información contenida en la descripción de la presente invención "**la proliferación y la migración** de células musculares lisas vasculares contribuyen a la hipertrofia intimal de las arterias y desempeña de esa forma un papel preponderante en la aterosclerosis y en la restenosis luego de una angioplastia y endoarterectomía" (línea 21, página 39 a línea 2, página 40), por lo que compuestos con actividad inhibidora de factores de crecimiento como FGF como los de la presente solicitud, son los adecuados para "el tratamiento de las **patologías ligadas a la proliferación de las células musculares lisas vasculares**, tales como la aterosclerosis, la restenosis posterior a una angioplastia o luego de la colocación de prótesis endovasculares (stents) o en puentes aortocoronarios" (página 40, línea 2 a página 41, línea 2), y en términos generales "un compuesto tal como los compuestos de la presente invención, **que posee actividad antagonista de los receptores FGFRs** representa una terapia de elección en el **tratamiento de la insuficiencia cardiaca** en cualquier otra patología **asociada a una degenerescencia del tejido cardiaco**" (página 42, líneas 3 a 8).

Por lo tanto, no puede concluirse que los compuestos de **D1**, por ser adecuados en el tratamiento de ciertas enfermedades cardiovasculares, **puedan ser útiles en las mismas indicaciones que los compuestos de la presente solicitud, toda vez que actúan de acuerdo con mecanismos biológicos completamente diferentes.**

Adicionalmente, y a partir de la simple lectura de la referencia citada, es completamente claro que el hecho de que los compuestos de **D1** puedan ser útiles como medios de potenciación de la actividad de agentes anti-cáncer **no significa que ellos mismos puedan actuar como agentes anti-cáncer**, tal como sí sucede para los compuestos de la presente invención.

En efecto, en ningún aparte de **D1** se hace mención acerca de algún tipo de actividad anti-cáncer para los compuestos allí revelados, y mucho menos, que dicha actividad sea debida a su capacidad inhibidora de FGF. Por lo tanto, **no existe revelación alguna en D1 acerca de compuestos que puedan ser útiles en el tratamiento de patologías como carcinoma, linfoma y leucemia**, tal como las señaladas en la presente solicitud.

De conformidad con lo anterior, es perfectamente evidente que una afirmación como la presentada en el Concepto Técnico número **372**, según la cual la presente solicitud carece de nivel inventivo porque "El problema técnico presentado en esta solicitud, es decir **la necesidad de compuestos inhibidores de FGF** útiles para diversos tratamientos, ya había sido resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos" es completamente errada y carente de todo fundamento técnico, toda vez que, tal como se ha demostrado plenamente mediante la argumentación precedente, **en ningún momento la referencia D1 se enfrenta a la necesidad de proporcionar compuestos inhibidores de FGF, por lo que dicho problema está muy lejos de haber sido resuelto a través de compuestos como los de D1, que actúan como inhibidores de la traslocación del calcio y no como inhibidores del Factor de Crecimiento de Fibroblastos.**

De manera análoga, y en conexión con lo anterior, es claro también que una afirmación como "No se presentan datos **que demuestren la ventaja de los compuestos de la solicitud sobre el estado de la técnica**" carece de toda aplicación práctica, toda vez que no tendría ningún sentido la realización y presentación de un estudio comparativo de la actividad de derivados de indolizina **inhibidores de la traslocación del calcio (D1) versus** la actividad de derivados de indolizina **inhibidores del Factor de Crecimiento de Fibroblastos** (presenta solicitud), dado que al actuar a través de mecanismos diferentes para el tratamiento de patologías de naturaleza diferente, sus actividades farmacológicas, simplemente, no pueden ser comparables.

Lo anterior no significa que el solicitante no haya demostrado la actividad antagonista de los receptores de FGFs de los compuestos de la presente invención, es decir, la ventaja técnica asociada a los derivados de indolizina de la solicitud, toda vez que dicho efecto fue estudiado y demostrado mediante las evaluaciones y los datos experimentales que se encuentran consignados en los ejemplos 215 a 220 de la

descripción, por medio de los cuales se confirmaron los efectos de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención sobre los receptores de FGF, proliferación de células endoteliales, angiogénesis *in Vitro*, angiogénesis inflamatoria en ratón y angiogénesis tumoral en ratón, entre otros.

Finalmente, con respecto a la incorrecta evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir la atención del señor Examinador a algunos de los apartes del **Manual Andino de Patentes**, publicación que ha sido preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, en donde se establecen en su acápite "Nivel Inventivo" varios aspectos que pueden ser aplicados en el presente caso. Por ejemplo, el mencionado **Manual** establece que: "Normalmente el estado de la técnica más cercano se encuentra en el mismo campo de la invención o **trata de solucionar el mismo problema o uno semejante**"¹ (resaltado fuera de texto).

En este sentido, y de acuerdo con los argumentos presentados, la evaluación del requisito de nivel inventivo de la presente solicitud se llevó a cabo partiendo de las enseñanzas de un documento que no se encuentra dirigido a solucionar el mismo problema técnico, ni presenta compuestos con el mismo uso o actividad de los revelados por la presente solicitud, es decir, el señor Examinador estaría considerando una referencia que no constituye una anticipación relevante de la materia objeto de la solicitud en cuestión para desvirtuar la altura inventiva de la presente invención, y a partir de la cual es claro que una persona versada en la materia no podría llegar a la solución propuesta por el solicitante.

De acuerdo con el **Manual Andino** anteriormente mencionado, y con base en el enfoque conocido en el campo de la Propiedad Industrial como "Análisis Problema-Solución", me permito dirigir la atención del señor Examinador a las siguientes afirmaciones:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar** el estado de la técnica más cercano **para resolver el problema técnico**, de tal forma que **llegue a un resultado que estuviera incluido** en el temor de la(s) reivindicación(es).

Una información técnica **tiene siempre que ser considerada en su contexto**, no debe extraerse **ni interpretarse fuera de éste**. Es decir, **que la característica técnica que se está analizando debe buscarse en el mismo**

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 77.

campo técnico o en uno que la persona versada en el oficio consideraría de todos modos² (resaltado fuera de texto).

Tal como se ha demostrado en el presente escrito, **no existe ninguna sugerencia en el documento D1 que motivara a una persona versada en la materia a llevar a cabo alguna modificación con el fin de solucionar el problema técnico enfrentado por el solicitante, fundamentalmente porque D1 resuelve un problema técnico completamente distinto, esto es, NO SE DESARROLLA EN EL MISMO CAMPO TÉCNICO de la presente solicitud**, a partir de los cual es claro que la interpretación de sus enseñanzas **no se realizó dentro del contexto propio de ese documento**, y más importante aún, que corresponde a una información técnica **que no sería considerada de ninguna forma por la persona versada en el oficio, toda vez que quien esté interesado en encontrar compuestos con actividad inhibidora del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF) NO DIRIGIRIA SU ATENCIÓN A, NI BUSCARIA UNA ENSEÑANZA AL RESPECTO EN, un documento que revela compuestos capaces de inhibir la translocación del calcio al nivel de la membrana celular.**

En consecuencia, y contrario a las afirmaciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **372**, debe concluirse entonces que, dado que los compuestos de **D1** no comparten las mismas indicaciones terapéuticas que los compuestos de la presente invención, ni sus enseñanzas se encuentran dirigidas a resolver el mismo problema técnico, o al menos uno similar o cercano, es claro que el objeto de la presente invención **sí posee el nivel inventivo requerido** frente a la información técnica contenida en el estado de la técnica citado.

4.2 ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS:

Ahora bien, tal como fue señalado por el señor Examinador, una porción de la fórmula general de los compuestos de la presente solicitud se sobrepone parcialmente con la fórmula general revelada en **D1**, tal como ésta es descrita en las líneas 8 a 36 de la columna 1 de dicha referencia. No obstante lo anterior, es claro que una persona versada en la materia no habría sido capaz de llegar a los compuestos de fórmula I actualmente reivindicados con base en las enseñanzas de **D1**, tal como me permito demostrar a continuación.

En primer lugar, una persona versada en la materia con intenciones de proporcionar inhibidores de FGF capaces de tratar las patologías anteriormente señaladas en las páginas 45 y 46 de la descripción de la presente solicitud, no habría tomado como punto de partida, es más, ni siquiera hubiera considerado un documento como **D1**, el

² Ibídem, pp. 77-78.

cual **revela compuestos que exhiben un mecanismo de acción farmacológico diferente y que se encuentran dirigidos al tratamiento de patologías diferentes**, tal como se explicó anteriormente.

En segundo lugar, aún suponiendo que la persona versada en la materia hubiera podido utilizar las enseñanzas de **D1**, esa persona **habría sido incitada o motivada a estudiar compuestos que tuvieran un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno como sustituyente X₁ sobre el anillo de indolizina** (correspondiente al sustituyente R₁ en los compuestos de la presente solicitud), porque es así como han sido reveladas las enseñanzas allí contenidas. De hecho, la fórmula general descrita en la columna 1 de **D1** enseña en forma muy amplia compuestos en los que X₁ representa bien sea átomos de hidrógeno, cloro o bromo o grupos metilo o metoxi, sin embargo, **en los ejemplos específicos X₁ siempre representa hidrógeno, cloro o bromo**. En particular, en las columnas 4 y 5 de **D1**, **todos los compuestos evaluados para sus propiedades antagonistas del calcio tienen un átomo de hidrógeno, cloro o bromo en la posición X₁ del anillo de indolizina**.

Por lo tanto, **no existe sugerencia alguna en D1** acerca de que los compuestos con **otros sustituyentes diferentes de átomos de hidrógeno o halógenos** en tal posición del anillo de indolizina **puedan exhibir alguna actividad farmacológica, y mucho menos, actividad farmacológica como inhibidores de FGF**, tal como sucede con los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde R₁ es tal como se ha definido en la reivindicación 1, esto es, en donde R₁ no representa un átomo de hidrógeno o un halógeno, no pueden resultar evidentes para una persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de **D1**.

Adicionalmente, me permito señalar que el solicitante no está de acuerdo con el señor Examinador cuando afirma que "las modificaciones en los sustituyentes en la posición p del fenilo (llamado A en **D1**) son evidentes para una persona medianamente versada en la materia". En este sentido, me permito resaltar que es bien conocido que un sustituyente diferente sobre una estructura química **puede inducir cambios drásticos en el perfil farmacológico de una molécula**. La química orgánica ofrece innumerables posibilidades de cambios en los sustituyentes, por lo tanto, **sin una motivación o sugerencia en el estado de la técnica para tratar una sustitución diferente, no se puede afirmar que una modificación química de una fórmula general previamente conocida sea evidente**. En consecuencia, es claro que nada en **D1** sugiere a la persona versada en la materia cambiar los sustituyentes en la posición para del anillo fenilo, **por lo que tal modificación química no era evidente**.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador a lo establecido por el **Manual Andino de Patentes** en sus consideraciones

acerca de la evaluación del requisito de Nivel Inventivo. Establece la Secretaría General de la Comunidad Andina en esa publicación que:

"10.8 Nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología

10.8.1 Química

a) ¿Cuándo un compuesto químico o composición química tiene nivel inventivo?

- el compuesto **tiene una estructura inesperada** (caso poco frecuente); o,
- **presenta un efecto inesperado**, (es el caso más frecuente **sobre todo si el compuesto es similar** a otros del estado de la técnica. **El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos**, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados)"³ (resaltado fuera de texto).

En el presente caso, se cumplen las dos condiciones arriba resaltadas, toda vez que tal como se ha señalado, no existe ninguna sugerencia en el estado de la técnica que motive o conduzca a una persona versada en la materia a considerar las características estructurales propias de los compuestos de la presente invención, mucho menos a modificar los compuestos de **D1** para llegar a tales estructuras, y que al mismo tiempo, **presenten actividad farmacológica como inhibidores de FGF, lo cual corresponde a, sin lugar a dudas, a un efecto inesperado que resulta COMPLETAMENTE DIFERENTE al descrito para los compuestos de D1**, siendo estos hechos suficientes para poder afirmar la altura inventiva de la estructura química de los inhibidores de FGF reivindicados en la presente solicitud.

Por lo tanto, es completamente claro que afirmaciones como "La única diferencia entre la solicitud y **D1** es una fracción radical que sustituye la posición 3 de la Indolizina. El sustituyente en p constituye la principal diferencia, ya que el carbonilo, el fenilo di-sustituido, y el radical sustituyente en m pueden ser idénticos. Sin embargo, **esta ligera diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado, ya que los compuestos continúan teniendo actividad cardiovascular**", "**se considera que las modificaciones en los sustituyentes en la posición p del fenilo (llamado A en D1) son evidentes para una persona medianamente versada en la materia**" y "La solicitud también presenta la opción de radicales hidroxí-amino de R3 y/o R4 de forma similar a **D1**, por lo que una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría los compuestos de esta solicitud", las cuales fundamentan la

³ Ibídem, p. 82.

posición adoptada por el señor Examinador respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, carecen totalmente de sustento técnico y jurídico, ya que (i) sí existe un efecto técnico inesperado, (ii) el cual se debe enteramente a las características estructurales que diferencian a los compuestos de la presente solicitud de las enseñanzas del estado de la técnica, (iii) características estructurales que no pueden ser consideradas como obvias a partir de la materia revelada en **D1** porque dicha referencia divulga compuestos con una actividad farmacológica completamente distinta de la perseguida por el solicitante, por lo que (iv) sí se cumple con las disposiciones contenidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

En consecuencia, de conformidad con la argumentación anteriormente proporcionada, es completamente claro que la materia contenida en la presente solicitud sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo frente a las enseñanzas de la referencia citada, toda vez que nada en dicho documento podría sugerir las características estructurales de los compuestos revelados por la presente solicitud, y mucho menos, que dichos compuestos presentaran actividad como inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos, es decir, como agentes anti-cáncer.

5. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS:**

Durante el procedimiento de Examen Preliminar Internacional, se modificó el disclaimer que aparece al final de la reivindicación 1 con el propósito de incluir la expresión "átomo de hidrógeno" como una exclusión para el significado de R^1 cuando se cumplen ciertas condiciones para los sustituyentes R^3 y R^4 . Sin embargo, dada la definición proporcionada inicialmente para R^1 en la reivindicación 1 originalmente presentada, no se hacía necesaria la aclaración arriba mencionada, toda vez que bajo ninguna circunstancia R^1 podría corresponder a un átomo de hidrógeno.

En este sentido, me permito manifestar al señor Examinador que se han modificado las páginas 7 de la descripción y 126 del capítulo reivindicatorio, con el fin de eliminar la expresión "átomo de hidrógeno" para el sustituyente R^1 dentro de la condición de exclusión señalada.

Sobre éste particular, me permito manifestar que las anteriores modificaciones **no amplían de manera alguna el alcance de la invención**, toda vez que tal como se puede apreciar, dichas modificaciones se realizan con el fin de mantener la coherencia del texto de la solicitud mediante la eliminación de una condición que correspondía a una contradicción entre las definiciones proporcionadas para la interpretación el compuesto de fórmula (I), lo que evidentemente corresponde a una restricción de la materia objeto de la solicitud bajo estudio respecto a la forma como se encuentra actualmente presentada.

6. **CONCLUSIÓN**

En relación con los argumentos anteriormente señalados, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el documento citado no puede ser considerado como relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud, toda vez que **se encuentra dirigido a proporcionar compuestos que, si bien son derivados de indolizina, presentan una actividad farmacológica completamente diferente a la de los compuestos de la presente invención, esto es, soluciona un problema técnico totalmente alejado al afrontado por la solicitud bajo estudio, razón por la cual se puede afirmar sin lugar a dudas que dicha referencia es completamente silenciosa respecto a la necesidad de contar con compuestos que sean inhibidores del Factor de Crecimiento de Fibroblastos – FGF tal como los revelados por el solicitante.**

En este mismo orden de ideas, **es claro que las diferencias estructurales frente a D1 sí conducen a un efecto sorprendente e inesperado, toda vez que es gracias a esas diferencias que los compuestos de la presente invención presentan la actividad inhibidora de FGF.**

En consecuencia, se ha demostrado en forma clara y contundente que una persona versada en la materia, interesada en proporcionar compuestos con actividad antagonista del enlace de FGF con sus receptores, no encontraría en **D1** alguna sugerencia que le permitiera llegar a dicho resultado, toda vez que ésta referencia se encuentra dirigida a la resolución de un problema técnico diferente dentro de un campo técnico también diferente. Más aún, es precisamente el hecho de que los problemas técnicos de **D1** y la presente invención sean tan diversos, el que demuestra que efectivamente son las diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la presente solicitud frente a las enseñadas en el documento citado, las que conducen a un efecto que sin lugar a dudas resulta sorprendente y completamente inesperado.

Por todo lo anterior, se puede afirmar que el objeto revelado en la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 frente a las enseñanzas del documento citado como estado de la técnica más cercano, por lo cual el privilegio de patente solicitado debe ser concedido.

7. Anexos me permito presentar:

- (a) Recibo número 08 - 42,341, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y

- (b) Copia de la página 7 de la descripción y del nuevo capítulo reivindicatorio, **que reemplaza al anteriormente presentado**, sobre las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

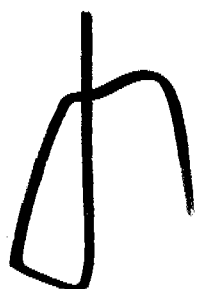
8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

Lloreda Alicia Ricaurte
C.C. 39.690.713
T.P. 53.215


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C. C. No. 39.690.713 de Usaquén



04-098.197

358
358

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-098197- -00006-0000

Fecha: 2008-05-30 16:40:52 Dep. 2020 NUECREACIONI
 Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASL NACIONALII
 Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 38

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 42,341
 FECHA : MAYO 28 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062154387	574693	28/05/2008	\$ 5,458,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

- R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical $-\text{Alk}-\text{COOR}_{12}$ donde R_{12} representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- HetN representa un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprenden al menos un átomo de nitrógeno y eventualmente otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno y el oxígeno

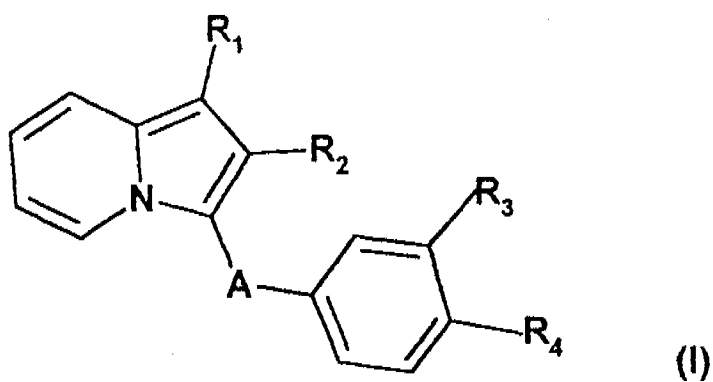
o R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo insaturado de 5 o 6 eslabones, a condición, no obstante, de que cuando R_3 representa un radical alcoxi y R_4 representa un radical $-\text{O}-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ o un radical hidroxil, R_1 no representa un radical alcoxi, eventualmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se prefiere un compuesto de fórmula I en la cual

- R_1 un radical hidroxil, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxil, un radical alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:
 - $-\text{NR}_5\text{R}_6$

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I,



en la cual

- R₁ representa un radical hidroxilo, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical alcóxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:

- - NR₅R₆
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-SO₂-Ph
- -NH-CO-Ph
- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk
- -O-(CH₂)_n-cAlk

- -O-Alk-COOR₇
- -O-Alk-O-R₈
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-C(NH₂):NOH
- -O-Alk-NR₅R₆
- -O-Alk-CN
- -O-(CH₂)_n-Ph
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇
- -CO-NH-Alk

en las cuales

- Alk representa un radical alquilo o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,
- cAlk representa un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- n representa un número entero de 0 a 5,
- m representa un número entero de 1 a 5,
- R₅ y R₆ idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- R₇ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

- R_1 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical $-\text{CO}-\text{Alk}$,
- Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical de halogenuro de alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que comprende 3 a 5 átomos de halógeno, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- A representa un radical $-\text{CO}-$, $-\text{SO}-$ o $-\text{SO}_2-$,
- R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos

de carbono, un radical hidroxil, un radical nitro, un radical hidroxiamino, un radical de fórmula

- $-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
- $-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
- $-\text{NH}-\text{COO}-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{CF}_3$
- $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{HetN}$
- $-\text{O}-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
- $-\text{O}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{O}-\text{Alk}-\text{HetN}$

en los cuales n , m , Alk , R_5 , R_6 , y R_7 , tienen la significación dada precedentemente para R_1 y

- R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical $-\text{Alk}-\text{COOR}_{12}$ donde R_{12} representa un átomo de

hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

- HetN representa un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprenden al menos un átomo de nitrógeno y eventualmente otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno y el oxígeno

o R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo insaturado de 5 o 6 eslabones,

a condición, no obstante, de que cuando R_3 representa un radical alcoxi y R_4 representa un radical $-O-Alk-NR_9R_{10}$ o un radical hidroxil, R_1 no representa un radical alcoxi, eventualmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula 1, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual

- R_1 un radical hidroxil, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxil, un radical alcóxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:

- $-NR_5R_6$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-SO_2-Ph$
- $-NH-CO-Ph$

- $-N(Alk)-CO-Ph$
- $-NH-CO-NH-Ph$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$

en las cuales

- Alk representa un radical alquilo o un radical alquileno lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,
- cAlk representa un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- n representa un número entero de 0 a 5,
- m representa un número entero de 1 a 5,
- R_5 y R_6 idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo

lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

- R_7 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
 - R_8 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical $-CO-Alk$
 - Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical trifluorometilo, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- A representa un radical $-CO-$, $-SO_2-$,
- R_3 y R_4 idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un

radical alcóxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, un radical nitro, un radical hidroxiamino, un radical de fórmula

- $-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
- $-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
- $-\text{NH}-\text{COO}-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{CF}_3$
- $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{HetN}$

en los cuales n , m , Alk , R_5 , R_6 , y R_7 , tienen la significación dada precedentemente para R_1 y

- R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical $-\text{Alk}-\text{COOR}_{12}$ donde R_{12} representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,

• HetN representa un heterociclo de 5 o 6 eslabones que comprenden al menos un átomo de nitrógeno y eventualmente otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno y el oxígeno eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la cual

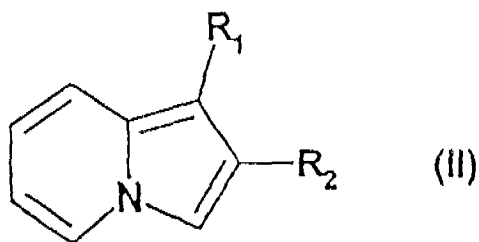
- R_1 representa un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical $-O-Alk-COOH$ en la cual Alk representa un radical alquileo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical de fórmula $-O-Alk-Ph$ en la cual Alk representa un radical alquileo de 1 a 5 átomos de carbono y Ph representa un radical fenilo eventualmente substituido por uno o varios átomos de halógeno o por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o por uno o varios radicales carboxi, un radical de fórmula $-NH-CO-Ph$, un radical de fórmula $-NH-SO_2-Ph$ o un radical de fórmula $-NH-CO-NH-Ph$,
- R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- A representa un radical $-CO-$,

- R_3 y R_4 diferentes representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi un radical alcóxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 4. Compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque se elige entre los siguientes compuestos:
 - (4-amino-3-metoxi fenil)(1-metoxi -2-metil indolizin-3-il) metanona
 - ácido 3-(4-amino -3-metoxi benzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxílico
 - ácido 2-([3-(4-amino -3-metoxibenzoil) 2-metil indolizin-1-il] oxi) acético
 - (4-amino -3-metoxi fenil) {1-[(4-clorobencil) oxi] - 2-metilindolizin-3-il} metanona
 - (4-amino -3-metoxi fenil) {1-[(3-metoxibencil) oxi] - 2-metilindolizin-3-il} metanona
 - ácido 4-([3-(4-amino - 3-metoxi benzoil) 2-metil indolizin-1-il] oxi) metil) benzoico
 - ácido 3-(4-carboxibenzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxílico

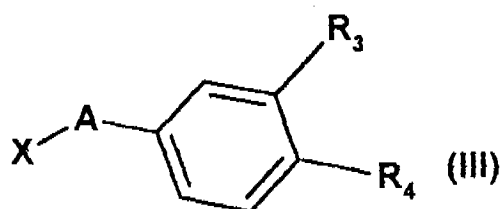
- 3-[(1-metoxi -2-metil indolizin-3-il carbonil] benzoato de metilo
 - ácido 4-[(1-metoxi - -2-metil indolizin -3-il) carbonil] benzoico
 - ácido 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il) carbonil] benzoico
 - ácido 2-amino-5-({1-[(3-metoxibenzoil) amino]-2-metilindolizin-3-il} carbonil) benzoico
 - ácido 2-amino-5-({2-metil-1-[(3,4,5-trimetoxibenzoil)amino] indolizin-3-il} carbonil) benzoico
 - ácido 2-amino-5-({1-[(3-metoxifenil) sulfonil] amino}-2-metilindolizin-3-il} carbonil) benzoico
- eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque

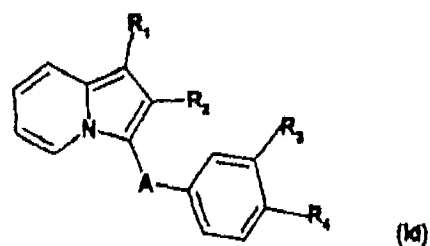
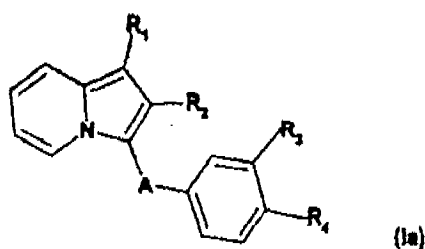
A) se condensa un derivado de indolizina de fórmula II,



en la cual R_1 y R_2 tienen la significación dada para la fórmula I pero R_2 no representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo, con un derivado de fórmula III,

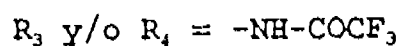
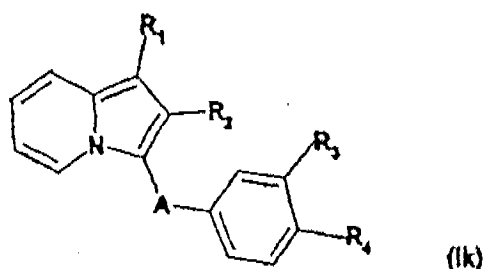


en la cual X representa un átomo de halógeno y R_3 y R_4 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical nitro, un radical trifluoroacetamido, o un radical alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, para obtener los compuesto de fórmula Ia, Id o Ik,



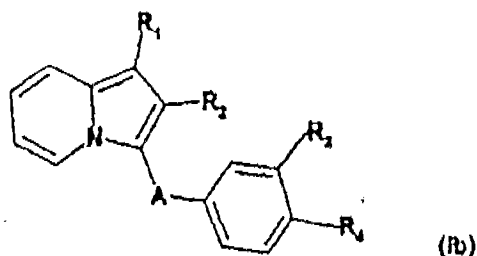
R_3 y/o $R_4 = -NO_2$

R_3 y/o $R_4 = -CO_2Alquilo$



y luego,

- a) se someten los compuestos de fórmula Ia a una reducción para obtener los compuestos de fórmula Ib,



en la cual R_3 y/o R_4 representan un radical amino, los compuestos de fórmula Ib los cuales luego

- se someten a la acción de un halogenuro de alquilo para obtener los compuestos de fórmula I para las cuales R_4 y/o R_3 representan un radical NR_5R_6 (en el cual R_5 representan un átomo de hidrógeno y R_6 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono) y un

radical $\text{-NH-Alk-NR}_5\text{R}_6$ o un radical -NH-Alk-COOR_7 , (en el cual R_7 no representa un átomo de hidrógeno) a partir del cual se obtienen por una saponificación ulterior los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -NH-Alk-COOR_7 , en la cual R_7 representa un átomo de hidrógeno,

o

- se someten a una acilación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical -NH-CO-Alk , o un radical $\text{-NH-CO-Alk-NR}_9\text{R}_{10}$, los cuales se someten luego a una alquilación para obtener un radical $\text{-N(R}_{11}\text{)-CO-Alk}$ o un radical $\text{-N(R}_{11}\text{)-CO- (Alk-NR}_9\text{R}_{10})$, donde R_{11} representa un radical -Alk-COOR_{12} en el cual R_{12} no representa un átomo de hidrógeno, y esos últimos compuestos se someten luego eventualmente a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3 representan un radical $\text{-N(R}_{11}\text{)-CO-Alk}$ o un radical $\text{-N(R}_{11}\text{)-CO-Alk-NR}_9\text{R}_{10}$, donde R_{11} representa un radical -Alk-COOH ,

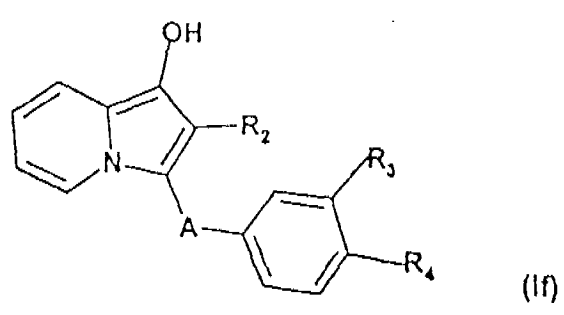
o

- se someten a una sulfonilación, para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_4 y/o R_3

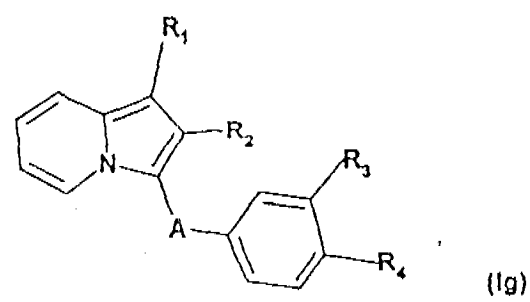
representan un radical $\text{-NH-SO}_2\text{-Alk}$ o un radical $\text{-NH-SO}_2\text{-Alk-NR}_9\text{R}_{10}$, los cuales se someten luego a una alquilación para obtener un radical $\text{-N(R}_{11}\text{)-SO}_2\text{-Alk}$ o un radical $\text{-N(R}_{11}\text{)-SO}_2\text{-Alk-NR}_9\text{R}_{10}$, donde R_{11} representa un radical -Alk-COOR_{12} en el cual R_{12} no representa un átomo de hidrógeno, y esos últimos compuestos se someten luego eventualmente a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_1 y/o R_3 representan un radical $\text{-N(R}_{11}\text{)-SO}_2\text{-Alk}$ o un radical $\text{-N(R}_{11}\text{)-SO}_2\text{-Alk-NR}_9\text{R}_{10}$ donde R_{11} representa un radical -Alk-COOH

b) se someten los compuestos de fórmula Id en la cual R_3 y/o R_4 representan un radical alcóxicarbonilo a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_3 y/o R_4 representa un radical carboxi. o

c) cuando R_1 representa un radical benciloxi, los compuestos de fórmula Ia se someten a la acción del ácido trifluoroacético o los compuestos de fórmula Id a una hidrogenación, para obtener los compuestos de fórmula If,



en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente,
y luego se someten los compuestos de fórmula If a una O-
alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ig,

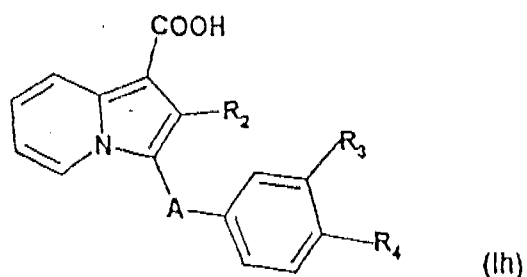


en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente, y R_1 representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical $-O-(CH_2)_n-CAlk$, un radical $-O-Alk-COOR_7$, un radical $-O-Alk-NR_5R_6$ un radical $-O-(CH_2)_n-Ph$, o un radical $-O-Alk-O-R_8$ que, cuando R_8 representa un radical $-COCH_3$ puede dar por saponificación ulterior un radical $-O-Alk-OH$ o un,

radical $-O-Alk-CN$ que por tratamiento con hidroxilamina conduce a un radical $-O-Alk-C(NH_2)=NOH$,

o

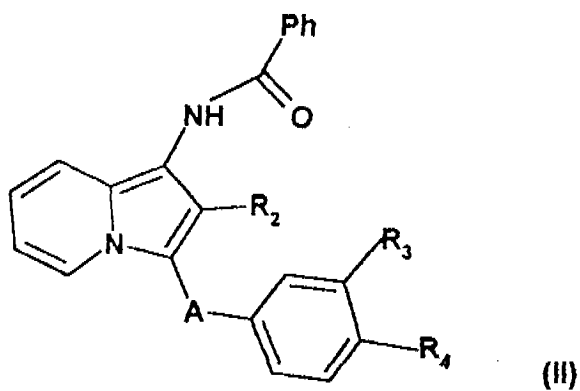
d) cuando R_1 representa un radical alcoxycarbonilo, los compuestos de fórmula Ia se someten a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula Ih,



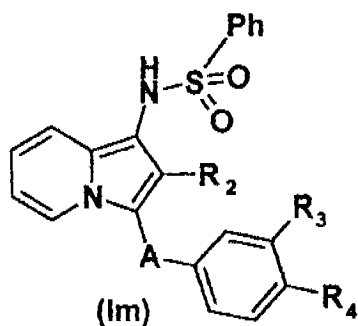
en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente, los que luego se someten a la acción de un derivado de amina para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical $-CO-NH-Alk$ o a la acción de un derivado de aminoácido para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR$,

o

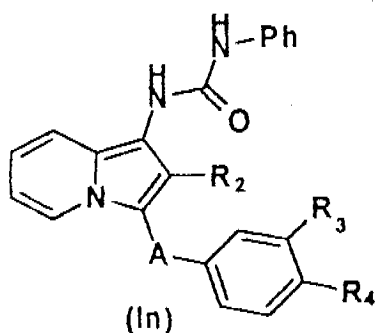
e) cuando R_1 representa un radical $-NH-CO_2tButilo$, los compuestos de fórmula Ia o Id se someten



- o bien a una desprotección seguida de una sulfonilación para obtener los compuestos de fórmula Im

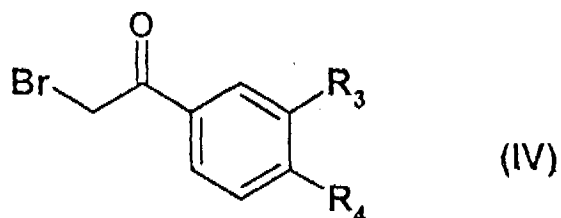


- o bien a una desprotección seguida de un tratamiento por medio de un fenilisocianato para obtener los compuestos de fórmula In

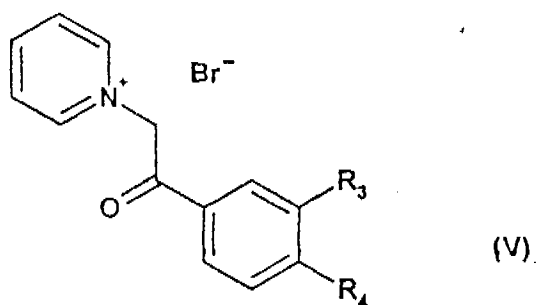


o

B) cuando R_1 representa un grupo electroattractor, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo y A representa un radical $-CO-$, se hace reaccionar piridina con una bromoacetofenona de fórmula IV,



para obtener los compuestos de fórmula V,



los cuales se someten luego a una cicloadición 1,3-dipolar con acrilato de etilo o un derivado halogenado de crotonato de etilo en presencia de un oxidante para

obtener los compuestos de fórmula Ia en la cual R_1 representa un radical etoxycarbonilo y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical un radical de halogenuro de alquilo.

6. Composición farmacéutica **caracterizada** porque contiene como principio activo un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, eventualmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las enfermedades que requieren una modulación de los b-FGF's.
8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de los carcinomas que tienen un grado de vascularización importantes tales como el carcinoma de pulmón, mama, próstata y esófago, de los cánceres que inducen metástasis tales como el cáncer de colon y el cáncer de estómago, los melanomas, los gliomas, los linfomas y las leucemias.
9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis, la restenosis posterior a una

angioplastia, las enfermedades relacionadas con las complicaciones que surgen luego de la implantación de prótesis endovasculares y/o de cirugía de puentes aortocoronarios o de otros injertos vasculares, de la hipertrofia cardíaca, o de las complicaciones vasculares de la diabetes como las retinopatías diabéticas.

10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o las IBD.
11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque es útil en el tratamiento de las acondroplasias (ACH), de las hipocondroplasias (HCH) y de las TD (displasias tanatofóricas).

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 341 578

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 77 04171

(54) Nouveaux dérivés d'indolizine, leur procédé de préparation ainsi que les compositions thérapeutiques les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). C 07 D 471/04; A 61 K 31/435.

(22) Date de dépôt 15 février 1977, à 14 h 9 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne le 19 février 1976, n. 6.680/1976 et le 10 août 1976, n. 33.314/1976 au nom de la demanderesse.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 37 du 16-9-1977.

(71) Déposant : LABAZ. Société anonyme, résidant en France.

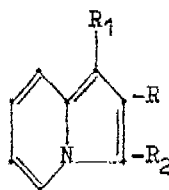
(72) Invention de : Jean Gubin et Gilbert Rosseels.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

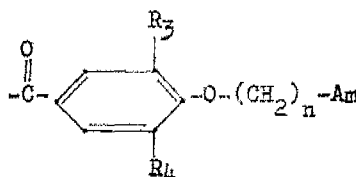
(74) Mandataire :

REVENDICATIONS

1. Dérivés d'indolizine correspondant à la formule :



- 5 ainsi que leurs sels d'addition non toxiques, dans laquelle R représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical phényle, un radical mono-fluoro-, mono-chloro- ou mono-bromo-phényle, un radical di-fluoro-, di-chloro- ou di-bromo-phényle, un radical méthoxy-phényle ou un radical méthyl-phényle
- 10 éventuellement substitué au niveau du noyau aromatique par un atome de fluor, de chlore ou de brome et R_1 et R_2 , qui sont différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement de formule :



15

dans laquelle R_3 et R_4 , qui sont identiques, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, Am représente un groupement diméthylamino, diéthylamino, di-n-propylamino, di-n-butylamino, morpho-

20 lino, piperidino, pyrrolidino ou méthyl-4 piperazino et n représente un nombre entier de 2 à 6 inclus.

2. Ethyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 indolizine et ses sels d'addition non toxiques.
3. Chlorhydrate d'éthyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3
- 25 indolizine.
4. n-Pentyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 indolizine et ses sels d'addition non toxiques.
5. n-Butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 indolizine et ses sels d'addition non toxiques.
- 30 6. Ethyl-2[(di-n-butylamino-4 butoxy)-4 benzoyl]-3 indolizine et ses sels d'addition non toxiques.
7. (Bromo-2 phényl)-2[(diéthylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 indolizine et ses sels d'addition non toxiques.
8. (Dichloro-3,4 phényl)-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3
- 35 indolizine et ses sels d'addition non toxiques.

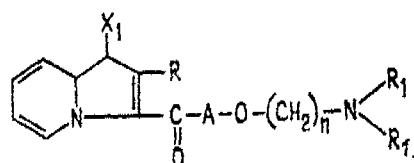
(D4) 384 384

(12) UK Patent Application (19) GB (11) 2 064 536 A

- (21) Application No 8038499
- (22) Date of filing 1 Dec 1980
- (30) Priority data
- (31) 7942146
- (32) 6 Dec 1979
- (33) United Kingdom (GB)
- (43) Application published
17 Jun 1981
- (51) INT CL³
C07D 471/04 A61K 31/44
(C07D 471/04 209/00
221/00)
- (52) Domestic classification
C2C 1352 214 220 226
22Y 250 251 25Y 29X
29Y 30Y 311 313 314 315
31Y 323 32Y 337 338 351
355 35X 364 36Y 440
449 620 624 625 634 644
650 662 665 669 672 675
679 697 699 802 80Y AA
LM
- (56) Documents cited
GB 1518443
- (58) Field of search
C2C
- (71) Applicants
S.A. Labaz N.V., Avenue
de Bejar 1, B-1120
Brussels, Belgium
- (72) Inventors
Gilbert Rosseels,
Henri Inion
- (74) Agents
Haseltine Lake & Co.,
Hazlitt House, 28,
Southampton Buildings,
Chancery Lane, London,
WC2A 1AT, England

(54) Indolizines

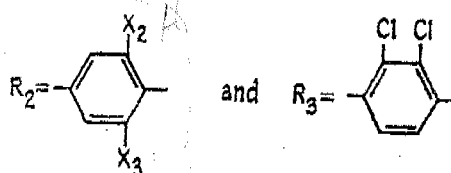
(57) Indolizine derivatives of the general formula:



(wherein R represents an alkyl group having from 1 to 8 carbon atoms, an unsubstituted phenyl group or a phenyl group having one or two substituents, which may be the same or different, selected from halogen atoms and alkyl and alkoxy groups,

X represents hydrogen, chlorine, bromine, iodine, methyl or methoxy,

A represents a group selected from:



in which X₂ represents hydrogen, chlorine, bromine, iodine, methyl or methoxy and X₃ represents hydrogen, chlorine, bromine, iodine or methyl,

R₁ represents a methyl, ethyl, n-propyl or n-butyl group, and

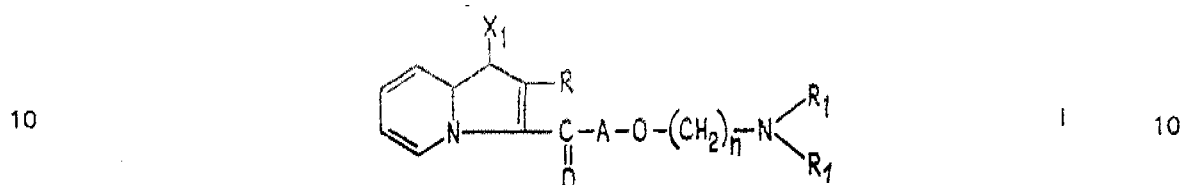
n represents 2 to 6, with the proviso that when X₂ and X₃ both represent hydrogen or methyl, X₁ is other than hydrogen) and their acid addition salts may be used for treating pathological syndromes of the heart, e.g. angina pectoris and cardiac arrhythmias.

GB 2 064 536 A

<i>Ingredient</i>	<i>mg</i>	
2-n-Butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropyl)-oxy-3-bromo/or 3-chloro-benzoyl]-indolizine hydrochloride	100	
5 Mixture of mono- and di-glycerides of saturated acids (C ₁₂ to C ₁₈)	1400	5
	1500	

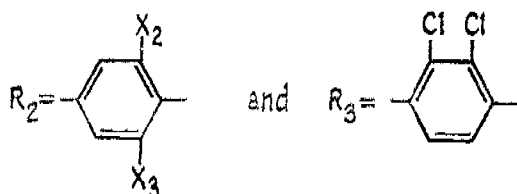
CLAIMS:

1. Indolizine derivatives being the free bases represented by the general formula:



and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, for example the oxalate or hydrochloride, wherein:

- R represents a branched- or straight-chain alkyl group having from 1 to 8 carbon atoms, an unsubstituted phenyl group, or a phenyl group having one or two substituents, which may be the same or different, selected from halogen atoms and lower alkyl and alkoxy groups;
- 15 X₁ represents hydrogen, chlorine, bromine, iodine, methyl or methoxy;
- A represents a group selected from;
- 15



- in which X₂ represents hydrogen, chlorine, bromine, iodine, methyl or methoxy, and X₃ represents hydrogen, chlorine, bromine, iodine or methyl;
- R₁ represents a methyl, ethyl, n-propyl or n-butyl group; and
- n represents an integer in the range from 2 to 6; with the proviso that when X₂ and X₃ both represent hydrogen or methyl, X₁ is other than hydrogen.
2. Indolizine derivatives as claimed in Claim 1, wherein R represents a branched- or straight-chain alkyl group having from 1 to 8 carbon atoms, a phenyl group, a mono-fluoro-, mono-chloro-, mono-bromo-, mono-methyl- or mono-methoxy-phenyl group, a di-fluoro-, di-chloro- or di-bromo-phenyl group, or a tolyl radical substituted in the aromatic ring by an atom of fluorine, chlorine or bromine.
3. 1-Bromo-2-methyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropyl)-oxy-3-bromo-benzoyl]-indolizine and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.
4. 2-n-Butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropyl)-oxy-3-bromo-benzoyl]-indolizine and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.
5. 2-Ethyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropyl)-oxy-3-chloro-benzoyl]-indolizine and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.
6. 2-n-Butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropyl)-oxy-3-chloro-benzoyl]-indolizine and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.
7. 2-Isopropyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropyl)-oxy-3,5-dichloro-benzoyl]-indolizine and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.
8. 1-Bromo-2-phenyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropyl)-oxy-3-chloro-benzoyl]-indolizine and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.
9. 1-Chloro-2-ethyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropyl)-oxy-3-chloro-benzoyl]-indolizine and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.
10. 1-Chloro-2-n-butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropyl)-oxy-benzoyl]-indolizine and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.
11. 1-Bromo-2-(4-chloro-phenyl)-3-[4-(3-di-n-butylaminopropyl)-oxy-3-chloro-benzoyl]-

386 386

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Alicia Lloreda

ASUNTO	Radicación	04-098197
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	8722
	Folios	008

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/FR03/01030</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>2 de Abril de 2003</u>		

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

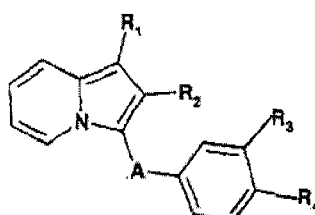
- 1.1. Descripción: Folios: 152 a 274 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 360 a 381 (modificación radicada el 30.05.2008)
- 1.3. Prioridad: FR 02/04220 de Abril 04 de 2002.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA 1,2,3 SUSTITUIDA, INHIBIDORES DE FGFS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN, folio 1, campo 54.
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
 - Reivindicaciones 1– 4: Compuestos de fórmula (I).
 - Reivindicación 5: Procedimiento de preparación.
 - Reivindicaciones 6 a 11: Composiciones que los contienen.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos inhibidores de FGF (factor de crecimiento del fibroblasto) útiles para tratamientos cardiovasculares diversos (folio 155).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el objeto de invención descrito, útil para tratamiento de carcinomas (con un grado de vascularización importante o que inducen metástasis), para tratamiento de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias crónicas y acondroplasias (folio 198- 199).



- La invención se catalogó en la categoría C07D471/04, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria Abril 04 de 2002.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

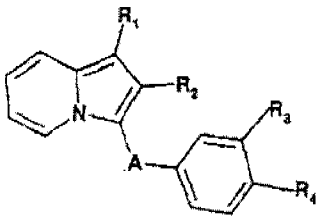
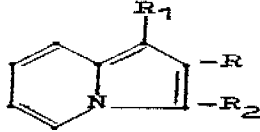
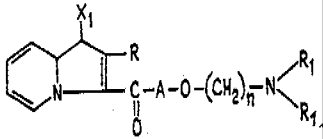
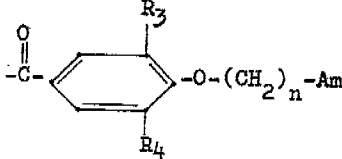
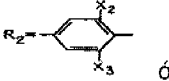
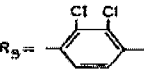
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D3	FR2341578	NOUVEAUX DERIVES D'INDOLIZINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION AINSI QUE LES COMPOSITIONS THERAPEUTIQUES LES CONTENANT	1977-09-16
D4	GB 2064536	Indolizines	1981-06-17

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- La primera reivindicación presenta compuestos derivados de (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables con actividad útil en el tratamiento de patologías resultantes de proliferación de células vasculares, aterosclerosis, re-estenosis, hipertrofia cardíaca y diferentes patologías vasculares. (WO03084956, página 22, líneas 10 a 21).
- El documento del estado del arte más próximo es D3 que revela compuestos de estructura algunas veces idéntica, como puede observarse en la tabla a continuación, y funcionalidad muy similar ya que tienen también propiedades farmacológicas útiles para el tratamiento de afecciones patológicas del corazón u otros desórdenes de la función cardíaca (página 2, líneas 3 a 6).
- La principal diferencia entre la solicitud y D3 es el radical aril-acilo (sulfonilo, etc.), que en D3 está unido a la indolizina en la posición 2 o 4, y presenta

sustituciones adicionales (R3 y R4 que pueden ser idénticas; el radical hidroxil amino que podría llegar a ser idéntico). Sin embargo esta diferencia no parece ejercer un efecto inesperado, ya que continúan siendo útiles para tratamiento de desordenes cardiovasculares.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS ESENCIALES		
SOLICITUD	D3 (FR 2341578)	D4(GB 2064536)
Compuestos de fórmula (I):	Derivados de indolizina correspondientes a la fórmula:	Bases libres de derivados de indolizina representados por la formula general:
 Donde R2 es H, alquilo, X-alquilo, etc.	 Donde R representa un radical alquilo, lineal o ramificado de 1-5 átomos de carbono, un fenilo, etc.	 Donde R representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 carbonos, etc.
R1 es OH, alcoxi(1-5) o ..lista!	R1 y R2 iguales o diferentes representan un H , etc.	X1 representa H, Cl, BR. I, metil o metoxi.
A es un CO, SO o SO2 R3 y R4 son iguales o diferentes , H, alquilo(1-5), un radical amino, un radical hidroxil, un radical hidroxiamino, etc.	R1 y R2 iguales o diferentes representan un H o un grupo  donde a su vez R3 y R4 son idénticos y representan un H o un metilo,	A representa  ó  R3 =
Y sus sales farmacéuticamente aceptables		Y las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

- El problema técnico presentado en esta solicitud, es decir la necesidad de compuestos inhibidores útiles para diversos tratamientos cardiovasculares, ya había sido resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos. Por esta razón se considera que las modificaciones propuestas son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.
- Adicionalmente, la solicitud también presenta la opción de radicales hidroxil amino en R3 y/o R4 de forma similar a D3 y D4, por lo que una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría los compuestos de esta solicitud.
- No se presentan datos que demuestren la ventaja de lo compuestos de la solicitud con respecto al estado de la técnica; además la aplicación de compuestos similares en patologías diferentes sugiere un uso diferente y no implica actividad inventiva, por lo cual no puede reconocerse Nivel Inventivo.

5. Conclusión:

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

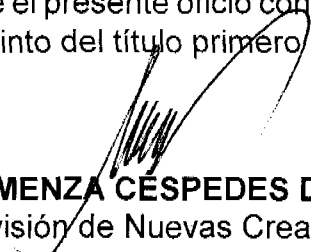
N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	FR2341578	1 y dependientes (2-4 y 6-11)	Nivel Inventivo
D4	GB 2064536	1 y dependientes (2-4 y 6-11)	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- En su respuesta el solicitante radicó nuevo capítulo reivindicatorio y argumentó:
 - La solicitud y la anterioridad se desarrollan en diferentes campos técnicos (solicitud trata sobre inhibidores de FGF y D1 sobre inhibidores de la tras-locación del calcio a nivel de la membrana celular), poseen actividad farmacológica completamente diferentes y se dirigen a patologías diferentes.
 - La invención tiene actividad anti-cáncer.
 - Se presentan las ventajas en los ejemplos 215 a 220.
- Con base en las nuevas reivindicaciones se realizó un nuevo análisis de patentabilidad en 4.1, usando nuevos documentos, y adicionalmente siguen las respuestas a los pronunciamientos:
 - La similitud de las moléculas, sus grupos funcionales, sus sustituyentes y su actividad terapéutica a nivel cardiovascular general (no específica) hacen que tengan clasificación IP similar. De esta forma son fuente de consulta o base de investigación (folio 155).
 - La aplicación de la misma molécula o de moléculas similares en nuevos campos no hace novedoso o inventivo el objeto de la presente solicitud.
 - Los ejemplos descritos en los ejemplos 215 a 220 no presentan la ventaja técnica con respecto al estado de la técnica. Los ensayos no presentan un parámetro de comparación ya conocido en el estado de la técnica.

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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

CONCEPTO TÉCNICO No.1376	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202074
------------------------------------	--