

893 390

LLOREDA & CIA. S. A.

ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-098197- -00008-0000

Fecha: 2009-10-22 17:03:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 31

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

Re: P1.-**SANOFI-AVENTIS.-Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional**
PCT para **"NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA 1,2,3 SUSTITUIDA,**
INHIBIDORES DE LOS FGFS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
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 31 de Julio de 2009.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1376**, en relación con el requisito de Nivel Inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO:**

Antes de presentar los argumentos que demuestran la altura inventiva de la presente solicitud, me permito manifestar al señor Examinador que es deseo del solicitante realizar una modificación sobre el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de conformidad con la cual:

- (i) Se ha eliminado la posibilidad de que el radical R_1 represente un radical alcoxi; y
- (ii) Se ha eliminado la posibilidad de que R_4 represente un grupo $-O-Alk-NR_9R_{10}$ cuando A representa un grupo carbonilo.

De conformidad con lo anterior, se ha modificado el capítulo reivindicatorio de la siguiente manera:

- (i) Se ha eliminado la frase "un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono" de la lista de sustituyentes para el grupo R_1 en las reivindicaciones 1, 2 y 3, así como también el primer compuesto listado en la reivindicación 4, en concordancia con dicho cambio; y
- (ii) Se ha incluido una nueva condición de exclusión al final de la reivindicación 1, la cual reza "y con la condición de que R_4 no represente un grupo $-O-Alk-NR_9R_{10}$ cuando A representa un radical $-CO-$ ", inmediatamente antes de la frase "eventualmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables".

Sobre este particular, me permito señalar que si bien el solicitante es de la opinión que la reivindicación 1 tal como fue inicialmente presentada cumple con el requisito de nivel inventivo frente a las enseñanzas del estado de la técnica, tal como se demostrará en forma detallada más adelante, también considera que con las limitaciones ahora realizadas se reafirma la altura inventiva de los compuestos reivindicados, particularmente en relación con las revelaciones realizadas en las referencias citadas.

Finalmente, me permito señalar que las modificaciones anteriormente realizadas **no constituyen una ampliación** del alcance de la solicitud originalmente presentado, toda vez que las mismas corresponden a claras limitaciones realizadas con el fin de diferenciar aún más el objeto reivindicado de las enseñanzas del estado de la técnica y, de esta forma, **realzar el nivel inventivo de la materia reivindicada en la presente invención.**

4. **NIVEL INVENTIVO:**

Ahora bien, de conformidad con los argumentos expuestos en el Concepto Técnico No. **1376**, el señor Examinador ha manifestado que el objeto reclamado en la presente solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo dada la existencia de los documentos FR 2341578 (**D3**) y GB 2064536 (**D4**), con base en los cuales afirma lo siguiente:

- (i) "El documento del estado del arte más próximo es D3 que revela compuestos de estructura algunas veces idéntica..., 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 cardiaca";
- (ii) "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

391
391

presenta sustituciones adicionales (R3 y R4 que pueden ser idénticas; el radical hidroxí 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 desórdenes cardiovasculares**,

- (iii) "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"; y
- (iv) "Adicionalmente, la solicitud también presenta la opción de radicales hidroxí 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".

Con el fin de demostrar que no existe enseñanza o sugerencia alguna dentro de los documentos ahora citados como estado de la técnica más cercano, capaz de 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 las referencias citadas con el fin de 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 en dichos documentos que la llevara al objeto reivindicado, y mucho menos, en forma obvia o evidente.

4.1. **Campo Técnico:**

Tal como se puede apreciar a partir de la lectura de los argumentos presentados por el señor Examinador, es claro que ha centrado su análisis en el hecho de que los documentos citados revelan derivados de indolizina **útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**, de forma tal que mediante dichos compuestos **ya se había proporcionado una solución al problema abordado por el solicitante**, señalando adicionalmente que las diferencias estructurales que se presentan entre los compuestos de la presente solicitud y los revelados en las referencias eran obvias para

una persona versada en la materia y **no ejercen ningún efecto inesperado**, toda vez que siguen siendo útiles para el tratamiento de desórdenes cardíacos.

En conexión con tales afirmaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador a una consideración técnica que ya había sido mencionada en mi memorial de Mayo 30 de 2008 y que, si bien fue considerada como acertada para desvirtuar la validez del documento D1 citado en el Concepto Técnico No. 372 previo, sorprendentemente no ha sido tenido en cuenta al momento de evaluar objetivamente la relevancia de los documentos D3 y D4 ahora señalados como estado de la técnica más próximo, la cual corresponde, tal como consta en el primer párrafo de la página 2 de la descripción, al hecho de que **"La presente invención tiene por objeto *nuevos derivados de indolizina 1,2,3 sustituida, que son inhibidores de los FGFs (basic Fibroblast Growth factor)*, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen"**.

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).

Particularmente, en el primer párrafo de la página 32 de la memoria descriptiva de la presente solicitud, se ha señalado que **"Los compuestos de fórmula I son poderosos antagonistas de FGF1 y 2. Sus capacidades *para inhibir a la vez la formación de nuevos vasos* a partir de células endoteliales diferenciadas *y para bloquear la diferenciación* de células de médula ósea humana adulta CD34+ y CD133+ en células endoteliales, ha sido demostrada in Vitro. Por otra parte, *su capacidad para inhibir la angiogénesis patológica* ha sido demostrada in vivo"**, a partir de lo cual es claro que los compuestos de la invención se caracterizan **por evitar los procesos de vascularización asociados con la expresión incontrolada de los factores de crecimiento de fibroblastos, tales como por ejemplo, la angiogénesis patológica.**

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 ligadas a la proliferación de las células musculares lisas vasculares**, tales como **ateroesclerosis, restenosis postangioplastia, enfermedades relacionadas con complicaciones que aparecen después de la implantación de prótesis endovasculares y/o puentes aortocoronarios** u otros trasplantes vasculares e hipertrofia cardíaca o complicaciones vasculares de la diabetes tales como retinopatías diabéticas;
- (iii) **Enfermedades inflamatorias crónicas afectadas por la angiogénesis patológica** tales como la **artritis reumatoide** o la **enfermedad inflamatoria del intestino (IBD)**; y
- (iv) **Acondroplasia, hipocondroplasia y displasia tanatofórica, relacionadas con la expresión de los FGFR1, 2 y 3, implicados en los procesos de cronogénesis y osteogénesis.**

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que si bien los compuestos de la invención encuentran utilidad en el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares, **su objetivo no es tratar únicamente enfermedades cardíacas, sino el de ofrecer una alternativa terapéutica para las enfermedades mediadas por los FGF**, lo que al parecer no ha sido reconocido por el señor Examinador, quien ha enfatizado en sus argumentos el hecho de que las referencias citadas desvirtúan la altura inventiva de la solicitud porque enseñan derivados de indolizina que resuelven el problema técnico presentado en la solicitud, el cual en su opinión corresponde a "**la necesidad de compuestos inhibidores útiles para diversos tratamientos cardiovasculares**", sin considerar **qué tipo de inhibición es la buscada**.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que **las condiciones cardíacas que pueden ser tratadas mediante los compuestos de la invención corresponden**, precisamente, a afecciones relacionadas con la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares, la presencia de trastornos vasculares, angiogénesis patológica o degeneraciones del tejido cardíaco como la hipertrofia cardíaca, es decir, **trastornos que se encuentran mediados por la acción de los FGFs y sobre los que pueden tener efecto los compuestos antagonistas de los receptores FGF**, tal como ha sido claramente señalado en las páginas 39 a 42 de la memoria descriptiva.

Contrario a lo anterior, a lo largo de los textos de los documentos D3 y D4 **no se encuentra al menos una referencia o mención acerca del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), y mucho menos, sobre el efecto de este tipo de polipéptidos en el desarrollo de diversas condiciones patológicas en los tejidos adultos**, limitándose a revelar únicamente que los derivados de indolizina allí enseñados tienen propiedades farmacológicas adecuadas para el tratamiento de ciertas condiciones cardiovasculares, particularmente la angina de pecho, las arritmias cardíacas y la taquicardia sinusal, las cuales corresponden a **patologías completamente diferentes a las mediadas por FGF, es decir, condiciones que no tienen conexión con el espíritu de la invención, de donde se desprende que sus contenidos nada podrían indicarle a la persona versada en la materia interesada en proporcionar una alternativa terapéutica para las enfermedades mediadas por los FGFs.**

En este sentido, me permito manifestar al señor Examinador en primer lugar que en el documento D3 no sólo no se menciona que los derivados de indolizina tengan capacidad para inhibir algún FGF, sino que además allí se señala que es totalmente inesperado que las indolizinas tengan actividad farmacéutica, toda vez que no habían sido empleadas con fines terapéuticos anteriormente.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a lo expuesto en las líneas 16 a 29 de la página 6 de D3, en donde se establece que "*Se ha encontrado ahora, de manera inesperada, que el reemplazo de la entidad heterocíclica de dialquilaminoalquilbenzoil benzofuranos y benzotiofenos por un heterocilo que contenga nitrógeno, particularmente indolizina, es capaz de proporcionar compuestos que presenten **propiedades farmacológicas poderosas útiles en el tratamiento de deficiencias cardíacas. Esta observación es aún más inesperada cuando se considera que el ciclo de indolizina no tiene prácticamente utilización alguna en el campo farmacéutico.** Por consiguiente, tanto la preparación de derivados de indolizina de la invención como su actividad farmacológica serían totalmente impredecibles a partir del estado de la técnica*".

Tal como se mencionó anteriormente, se ha encontrado que los derivados de indolizina de la invención **presentan propiedades farmacológicas útiles para el tratamiento de taquicardia sinusal, angina de pecho y arritmia cardíaca**" (resaltado fuera de texto).

De acuerdo con lo anterior, es completamente claro a partir de D3 que la actividad de los derivados de indolizina resultaba sorprendente, no tiene ninguna relación con los factores de crecimiento de fibroblastos y es específica para el tratamiento de enfermedades como taquicardia sinusal, angina de pecho y arritmia

cardiaca, es decir, **condiciones cardiacas que no se relacionan con la actividad farmacológica de los derivados de indolizina de la presente invención**, hecho que se puede demostrar a partir de la propia descripción de D3, en donde se comparan las ventajas de un derivado particular de esa referencia, la etil-2[(di-n-butilamino-3-propoxi)-4-benzoil]-3 indolizina, nombrado a lo largo del texto como Compuesto A, con una sustancia ya conocida para el tratamiento de estados anginales, como la amiodarona, señalando lo siguiente:

*"Las pruebas farmacológicas han mostrado que éste presenta el conjunto completo de **propiedades requeridas para rectificar o aliviar las cuatro deficiencias esenciales que caracterizan al síndrome anginal**.*

*De esta forma, **el Compuesto A** es capaz de:*

- ***reducir el consumo de oxígeno del miocardio** dado que disminuye simultáneamente la frecuencia cardiaca y la presión arterial.*
- *incrementar la irrigación sanguínea del músculo cardíaco.*
- ***exhibir propiedades anti-adrenérgicas que se caracterizan por una inhibición parcial de los disturbios hemodinámicos provocados por la estimulación de los receptores α y β : hipertensión, taquicardia e incremento de los requerimientos de oxígeno del miocardio.***
- *no disminuir la función cardiaca sino, al contrario, estimularla temporalmente" (ver líneas 4 a 17 de la página 8 de D3, resaltado fuera de texto).*

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que el documento D3, citado como la referencia más cercana 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 de la solicitud en estudio, ni con la intención de solucionar el mismo problema técnico resuelto por el solicitante**, por lo que la persona versada en la materia **interesada en proporcionar antagonistas del enlace de los FGFs con sus receptores** no podría encontrar alguna sugerencia al respecto a partir de las enseñanzas de D3, **la cual si bien describe derivados de indolizina, revela que este tipo de compuestos pueden ser utilizados para el tratamiento de afecciones cardiacas particulares gracias a sus propiedades anti-adrenérgicas**.

Algo similar sucede con la referencia D4, la cual si bien revela derivados de indolizina, enseña que tales derivados encuentran utilidad en el tratamiento de ciertos síndromes patológicos del corazón, más particularmente para la angina de pecho y las arritmias cardiacas (ver página 1, líneas 25 a 35 de D4), **afecciones que también son señaladas en el documento D3 como las adecuadas para ser tratadas**

debido al efecto anti-adrenérgico reconocido en el estado de la técnica para los derivados de indolizina, lo cual ha sido corroborado en D4 al afirmar lo siguiente:

"Se ha encontrado muy sorprendentemente ahora que al sustituir derivados de dialquiaminoalquiloxibenzoil indolizina en una forma apropiada con uno o más grupos metilo o metoxi o átomos de halógeno por ejemplo cloro, bromo o yodo, se obtienen compuestos que presentan un espectro mucho más amplio de propiedades cardiovasculares que los derivados de la patente Británica No. 1,518,443 mientras muestran menos toxicidad.

Por lo tanto, ha sido posible demostrar que los derivados de indolizina de la invención pueden considerarse como poderosos coronariodilatadores dado que **son capaces de incrementar el flujo sanguíneo** hacia el miocardio hasta un grado marcado y por un periodo de tiempo más largo que la butoprozina. También se encontró que los compuestos de la invención **reducen la frecuencia cardíaca y la presión arterial** en el animal.

Adicionalmente, **los derivados de indolizina presentan un efecto β -antiadrenérgico** que es mucho más poderoso que el de los derivados de la patente Británica antes mencionada" (líneas 33 a 43 de la página 3 de D4); y

"Dado que el mediador fisiológico del sistema simpático es la epinefrina, **un compuesto que inhiba todos los efectos de la epinefrina será probablemente más activo** que un compuesto que solamente inhibe una parte de estos efectos. Por esta razón, **los compuestos de la presente invención que inhiben ambos efectos α y β de la epinefrina** presentan una ventaja sobre los derivados de la patente Británica No. 1,518,443 que prácticamente inhiben únicamente los efectos α en la dosis mínima a la cual los otros efectos cardiovasculares ocurren" (ver líneas 29 a 34 de la página 4 de D4)

De acuerdo con lo anterior, es completamente claro que **el estado de la técnica citado** por el señor Examinador **le enseña a la persona versada en la materia que los derivados de indolizina** son compuestos eficaces para el tratamiento de la angina de pecho, la taquicardia y/o las arritmias cardíacas **gracias a su actividad anti-adrenérgica**, al tiempo que son completamente silenciosos acerca de cualquier otro tipo de actividad farmacéutica que esta clase de sustancias pueda presentar.

En otras palabras, las sustancias químicas objeto de D3 y D4, no obstante el hecho de que correspondan a derivados de indolizina, **poseen una actividad farmacológica completamente diferente a la de los compuestos de la presente solicitud**, de forma tal que el señor Examinador podrá apreciar que la actividad de

unas sustancias que presentan propiedades anti-adrenérgicas, tal como la enseñada para los compuestos de las referencias citadas, 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 de Fibroblastos y sus receptores, de tal forma que **inhiben la actividad de los FGFs 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.

De conformidad con lo anterior, es perfectamente evidente que una afirmación como la presentada en el Concepto Técnico No. **1376**, 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 útiles para diversos tratamientos cardiovasculares**, 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 las referencias D3 y D4 se enfrentan 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 revelados en tales documentos, que actúan como agente anti-adrenérgicos y no como inhibidores del Factor de Crecimiento de Fibroblastos.**

Ahora bien, el señor Examinador establece que los documentos D3 y D4 hacen referencia al mismo campo técnico de la presente invención, particularmente por el hecho de mencionar la utilidad de sus compuestos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que **incluso si nos restringiéramos a este aspecto específico dentro de las posibilidades que brindan los compuestos de la solicitud al ser antagonistas de FGFs**, la persona versada en la materia sabe que la medicina cardiovascular es un área muy amplia, que abarca numerosas y variadas situaciones clínicas.

En este sentido, me permito manifestar nuevamente que las patologías que se pueden tratar mediante los compuestos de la presente solicitud difieren de las patologías señaladas en los documentos citados. De manera particular, el hecho de que en D3 y D4 se señalen ciertos síndromes patológicos del corazón, no puede ser considerado como una anticipación válida de las enfermedades cardiovasculares descritas en la presente invención, ya que de acuerdo con las enseñanzas de estas referencias, **son las propiedades de los compuestos allí revelados como agente anti-adrenérgicos** las que los hacen adecuados para el tratamiento las enfermedades cardiacas que mencionan, por lo que no es correcto afirmar que los compuestos de D3

y D4 pueden ser útiles en las mismas indicaciones señaladas en la solicitud bajo estudio.

Más aún, es claro que una persona versada en la materia, interesada en proporcionar compuestos inhibidores de FGF que faciliten el tratamiento de las patologías listadas en las páginas 45 y 46 de la descripción, no habría encontrado ninguna motivación para emplear, o al menos partir de las enseñanzas de los documentos citados para lograr tal resultado, **toda vez que estas referencias revelan compuesto útiles en el tratamiento de patologías diferentes a aquellas de interés para la presente invención.**

Por lo tanto, no puede concluirse que los compuestos de D3 y D4, 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.**

En consecuencia, y contrario a las afirmaciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1376**, debe concluirse entonces que, dado que los compuestos de D3 y D4 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:**

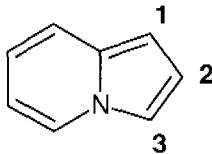
De otra parte, el señor Examinador ha establecido las diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la presente invención y los revelados en las referencias citadas no parecen "**ejercer un efecto inesperado**", dado que de acuerdo con su opinión "*continúan siendo útiles para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares*".

En relación con estas afirmaciones, me permito manifestar en primer lugar que tal como ha sido demostrado mediante la argumentación precedente, es completamente claro que las diferencias estructurales existentes entre los derivados de indolizina revelados por el estado de la técnica y los revelados en la presente solicitud **sí ejercen un efecto inesperado, toda vez que nada podría indicarle a la persona versada en la materia que gracias a las características estructurales propias de los compuestos de la invención, estas sustancias actuarían como poderosos antagonistas del enlace de los FGFs con sus**

receptores, y no como los agentes anti-adrenérgicos enseñados precisamente en tales referencias del arte anterior.

En segundo lugar, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que **las características estructurales que diferencian** a los compuestos de la presente invención del resto de derivados de indolizina conocidos **tampoco resultarían obvias o evidentes para una persona versada en la materia que tomara como base las enseñanzas de D3 y D4**, tal como se demostrará a continuación.

En este sentido, me permito aclarar que en la argumentación que se presentará con dicho propósito, se empelará la siguiente numeración para las posiciones de los sustituyentes presentes en los anillos de indolizina de los compuestos reivindicados en la presente invención y de los compuestos revelados en los documentos citados:



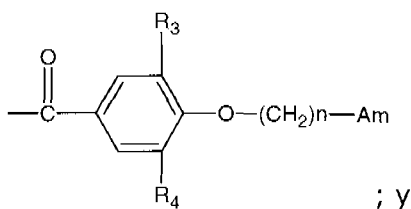
(1) **Diferencias estructurales de los compuestos de D3 con respecto a los compuestos de la presente invención:**

La referencia D3 describe derivados de indolizina que contienen los siguientes sustituyentes (ver página 1, líneas 4 a 24 de D3):

Posición	Sustituyente de acuerdo con D3	Comparación con la nueva reivindicación 1
1	H o -CO-(fenilo sustituido), en donde el fenilo es sustituido por -O-(CH2)n-AM	Sustituyentes completamente diferentes
2	Alquilo o fenilo opcionalmente sustituido	Tales grupos también pueden estar presentes
3	H o -CO-(fenilo sustituido), en donde el fenilo es sustituido por -O-(CH2)n-AM	Puede representar -CO-(fenilo sustituido), pero los sustituyentes en la posición para del anillo de fenilo difieren de los de D3

La anterior tabla resalta que existen al menos dos sitios de diferencias estructurales entre los compuestos de D3 y los compuestos revelados en la presente invención:

- en la posición 1 del anillo de indolizina, el grupo R_1 de los compuestos reivindicados en la presente solicitud **no puede representar un átomo de hidrógeno o un grupo:**



- en la posición 3 del anillo de indazolina, el grupo **-CO-fenilo presente en los compuestos reivindicados no puede tener, en la posición para del grupo fenilo, un grupo $-O-(CH_2)_n-Am$** , en donde Am es como se ha definido en la página 1, líneas 21 a 24 de D3 (**grupos amino sustituidos o grupos heterocicloalquilo**).

(2) **Diferencias estructurales de los compuestos de D4 con respecto a los compuestos de la presente invención:**

La referencia D4 describe derivados de indolizina que contienen los siguientes sustituyentes (ver página 1, líneas 5 a 20 de D4):

Posición	Sustituyente de acuerdo con D4	Comparación con la nueva reivindicación 1
1	H, Cl, Br, I, CH_3 , $-OCH_3$	Sustituyentes completamente diferentes
2	Alquilo o fenilo opcionalmente sustituido	Tales grupos también pueden estar presentes
3	$-CO-A-O-(CH_2)_n-N(R_1)_2$, en donde A representa: $R_2 =$ ó $R_3 =$	Puede representar $-CO-(\text{fenilo sustituido})$, pero los sustituyentes en la posición para del anillo de fenilo difieren de los de D4

La tabla anterior resalta que hay al menos dos sitios de diferencias estructurales entre los compuestos de D4 y los compuestos de la presente invención:

- en la posición 1 del anillo de indazolibna, R_1 de los compuestos reivindicados en la presente invención no pueden representar un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo o alcoxi; y
- en la posición 3 del anillo de indazolina, el grupo $-CO$ -fenilo presente en los compuesto reivindicados no puede tener, en la posición para del grupo fenilo, un grupo $-O-(CH_2)_n-N(R_1)_2$, tal como se ha definido en la fórmula general I de D4.

Más aún, incluso suponiendo que una persona versada en la materia hubiera utilizado las enseñanzas de D3 y D4, dicha persona versada no habría reconocido o encontrado ninguna motivación en tales revelaciones que la condujeran a sintetizar compuestos que presenten los diversos sustituyentes señalados en la nueva reivindicación 1. En efecto, la fórmula (I) tal como ha sido definida en la nueva reivindicación 1 comprende al menos dos diferencias estructurales con respecto a las enseñanzas de D3 y D4, particularmente en las posiciones 1y 3 del anillo de indolizina. **La química orgánica ofrece muchísimas posibilidades de cambios en los sustituyentes y, particularmente en este aspecto, el señor Examinador no ha demostrado que hubiera podido existir una motivación, mediante la combinación de D3 y D4, para llegara los compuestos actualmente reivindicados.** Las diferencias estructurales entre la fórmula (I) tal como ha sido definida ahora en la nueva reivindicación 1 y los compuestos de D3 y D4 son sustanciales y no pueden ser consideradas como modificaciones obvias de compuestos previamente conocidos.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir 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)" *(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 D3 y D4 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 revelados en dichos documentos**, 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 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 hidroxí 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 desórdenes cardiovasculares", y "Adicionalmente, la solicitud también presenta la opción de radicales hidroxí 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", las cuales fundamentan la 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 D3 y D4 porque dichas referencias divulgan 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.

Por lo tanto, es completamente claro que la materia contenida en la presente solicitud sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo frente a las enseñanzas de las referencias citadas, toda vez que nada en dichos documentos podría sugerir las características estructurales de los compuestos revelados por la presente solicitud, y

* COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 82.

mucho menos, que dichos compuestos presentaran actividad como inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos, es decir, como agentes anti-cáncer.

4.3. Efecto Técnico:

Finalmente, y en conexión con la discusión precedente, es claro también que un afirmación como "*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*" 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 **anti-adrenérgicos** (D3 y D4) **versus** la actividad de derivados de indolizina **inhibidores del Factor de Crecimiento de Fibroblastos** (presente 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.

Más importante aún, los ejemplos contenidos en la solicitud **sí demuestran la ventaja técnica de la invención**, toda vez que a través de los mismos el solicitante ha confirmado que la actividad alegada para los novedosos derivados de indolizina reivindicados es cierta, no había sido descrita previamente en el estado de la técnica y resulta sorprendente e inesperada frente al conocimiento previo que se tiene acerca de los derivados de indolizina.

En consecuencia, es claro que los ejemplos proporcionados por el solicitante en las páginas 113 a 121 de la memoria descriptiva confirman la ventaja técnica de la invención frente al estado del arte, así como también es claro que no resulta aplicable la exigencia de la presencia de algún parámetro de comparación frente a las enseñanzas de los documentos citados, toda vez que dicha comparación no sería técnicamente correcta dado el hecho de que la actividad de los compuestos de D3 y D4 es completamente diferente a la actividad de los derivados de indolizina de la presente solicitud.

5. **CONCLUSION**

En relación con los argumentos anteriormente señalados, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que los documentos citados no son relevantes para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud, toda vez que **se encuentran dirigidos 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, solucionan un problema técnico totalmente alejado al afrontado por la solicitud bajo estudio, lo que permite afirmar sin lugar a dudas que dichas referencias son completamente silenciosas respecto de 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 D3 y D4 no solo no podrían resultar evidente para la persona versada en la materia, sino que además proporcionan un efecto técnico sorprendente e inesperado, toda vez que es debido a tales 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 los documentos citados sugerencia alguna que le permitiera llegar a dicho resultado, toda vez que estas referencias se encuentran dirigidas a la resolución de problemas técnicos diferentes. Más aún, es precisamente el hecho de que los problemas técnicos de D3 y D4 y de la presente invención sean tan diversos, el que demuestra que efectivamente son las diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la presente solicitud y los de los documentos citados, 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 frente a las enseñanzas de D3 y D4, por lo cual el privilegio de patente solicitado debe ser concedido.

6. Anexos me permito presentar Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, **que reemplaza al anteriormente presentado**, sobre el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.



LLORED & CIA. S. A.

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar la solicitud a la luz las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte

ALICIA LLORED & CIA. S. A.

T.P. 53.215

El Notario 41 del circuito 12, en uso de sus facultades, ha verificado personalmente a Alicia Lloreda Ricaurte, identificada (o) con el número de identificación profesional de abogado n.º 39690713 y el número de C.C. No. 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (e) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/82 mod. 35)

Bogotá D.C. **27 OCT. 2009**

Alicia Lloreda Ricaurte

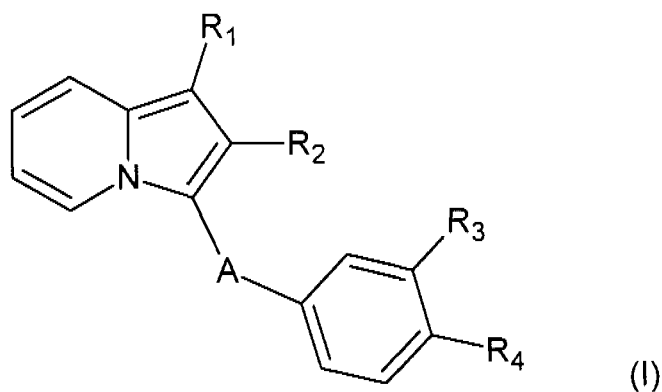
ALICIA LLORED & CIA. S. A.

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I,



en la cual

- R_1 representa un radical hidroxilo, un radical carboxi, un radical alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:

- $-NR_5R_6$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-SO_2-Ph$
- $-NH-CO-Ph$
- $-N(Alk)-CO-Ph$
- $-NH-CO-NH-Ph$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$

- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-C(NH_2):NOH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$

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_1 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, 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 $-CO-$, $-SO-$ o $-SO_2-$,
- 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 R₃ y R₄ forman juntos un heterociclo insaturado de 5 o 6 eslabones,

a condición, no obstante, de que cuando R₃ representa un radical alcoxi y R₄ representa un radical -O-Alk-NR₉R₁₀ o un radical hidroxil, R₁ no representa un radical alcoxi, y con la condición de que R₄ no represente un grupo -O-Alk-NR₉R₁₀ cuando A representa un radical -CO-, eventualmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

-R₁ es un radical hidroxil, un radical carboxil, 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

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

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-, -SO₂-,
- 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 alcoxicarbonilo 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 ó 2, en la cual

- R_1 representa 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 $-CO-$,

- **R₃** y **R₄** 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, eventualmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

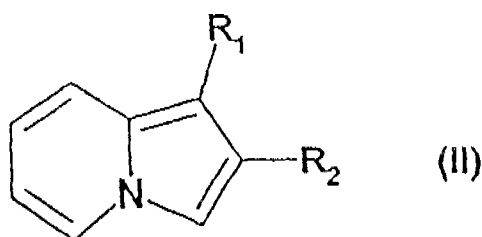
4. Compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque se elige entre los siguientes compuestos:

- 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

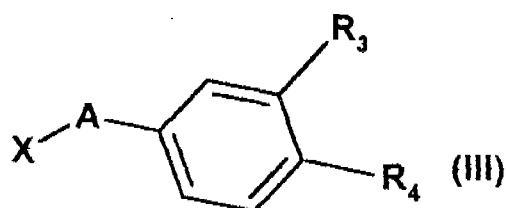
- 3-[(1-metoxi -2-metil indolizin-3-il carbonil] benzoato de metilo
 - ácido 4-[(1-metoxi - -2-metil indolizin -3-il) carbonil] benzoico
 - ácido 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il) carbonil] benzoico
 - ácido 2-amino-5-((1-[(3-metoxibenzoil) amino]-2-metilindolizin-3-il) carbonil) benzoico
 - 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

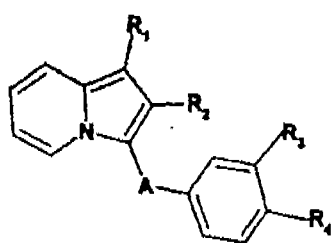
A) se condensa un derivado de indolizina de fórmula II,



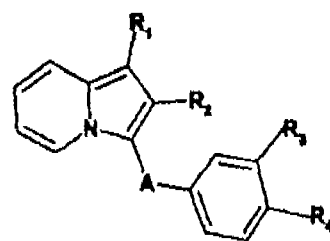
en la cual R_1 y R_2 tienen la significación dada para la fórmula I pero R_2 no representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo, con un derivado de fórmula III,



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,



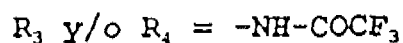
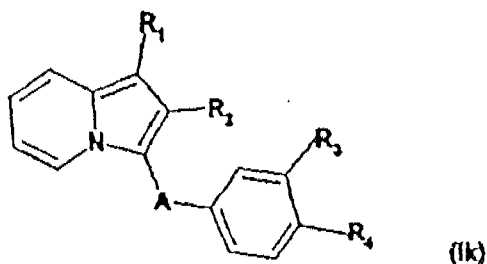
(Ia)



(Id)

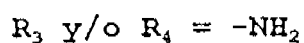
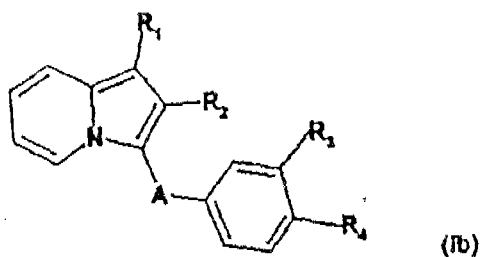
R_3 y/o $R_4 = -NO_2$

R_3 y/o $R_4 = -CO_2\text{Alquilo}$



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_1 y/o R_2 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_1 y/o R_2 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_1 y/o R_2 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 ,

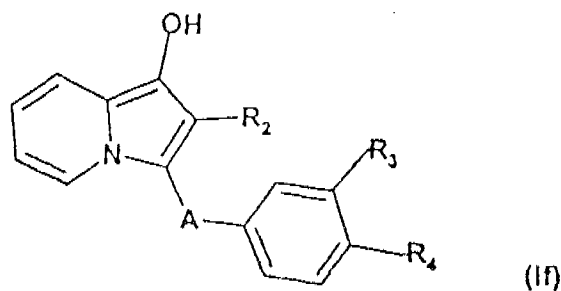
o

- se someten a una sulfonylación, para obtener los compuestos de fórmula I para los cuales R_1 y/o R_2

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

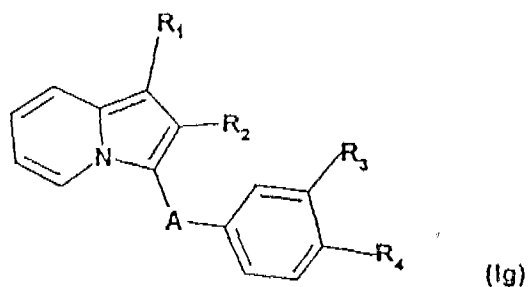
b) se someten los compuestos de fórmula Id en la cual R_3 y/o R_4 representan un radical alcóxicarbonilo a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_3 y/o R_4 representa un radical carboxi. o

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,



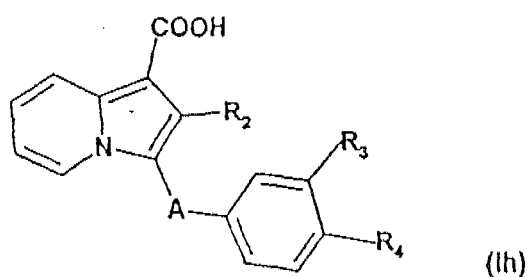
en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente, y R_1 representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical $-O-(CH_2)_n-CAlk$, un radical $-O-Alk-COOR_7$, un radical $-O-Alk-NR_5R_6$ un radical $-O-(CH_2)_n-Ph$, o un radical $-O-Alk-O-R_8$ que,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

415

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,



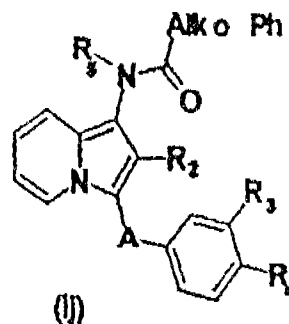
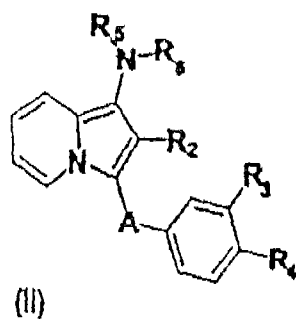
en la cual R_3 y/o R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente, los que luego se someten a la acción de un derivado de amina para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical $-CO-NH-Alk$ o a la acción de un derivado de aminoácido para obtener los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un radical $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$

o

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

- o bien a una alquilación seguida de una desprotección y de una eventual segunda alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ii,

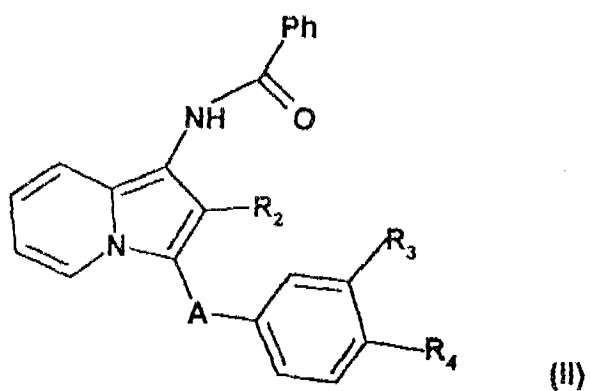
- o bien a una desprotección seguida de una acilación para obtener los compuestos de fórmula Ij en la cual R_5 representa un átomo de hidrógeno, seguida de una eventual alquilación para obtener los compuestos de fórmula Ij en la cual R_5 representa un radical alquilo



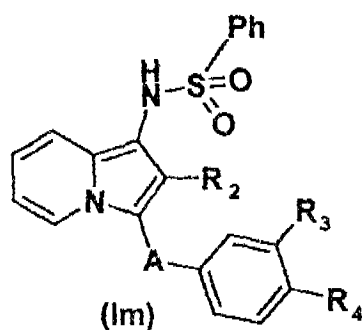
o

f) cuando R_1 representa un radical $-NH-CO_2tButilo$, los compuestos de fórmula Ik se someten

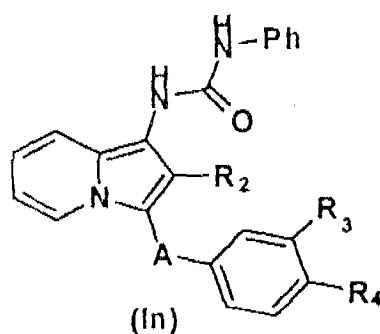
- o bien a una desprotección seguida de una acilación para obtener los compuestos de fórmula Il



- 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



obtener los compuestos de fórmula Ia en la cual R_1 representa un radical etoxicarbonilo 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

dependiente
de la
cantidad de
la

420

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).

38T 421 421

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

Radicación No. 04-098197

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/437

Concepto Técnico No. 1019

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional		FR 02/04220	
Fecha de Presentación Internal.		Abril 04 de 2002	

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

Documentos estudiados

Descripción:	Folios: 152 a 274 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 21 a 22 como se radicó inicialmente Folios 360 a 381 como se modificó en fase nacional. Folios 399 a 360 como se modificó en fase nacional.
Rta. del Solicitante:	Folios: 128 a 132

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 formula I.

Reivindicación 5: Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I.

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).

IPC: A61K 31/437

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es: Fecha de presentación internacional abril 4 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 con fecha de publicación anterior a la de la solicitud.

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	FR 2341578	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

Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante a modificado las reivindicaciones como sigue: "...*(i) Se ha eliminado la posibilidad de que el radical R1 represente un radical alcoxi; (ii) Se ha eliminado la posibilidad de que R4 represente un grupo -O-Alk-NR9R10 cuando A representa un grupo carbonilo.*"

✶ Al respecto, este Despacho pone de presente que se ha aceptado el nuevo capítulo reivindicatorio para su estudio. ✶

Frente a las consideraciones emitidas por este Despacho con relación al nivel inventivo de la solicitud, el solicitante considera que:

A partir de D3: "...no fue desarrollado en el mismo campo técnico de la solicitud en estudio, ni con la intención de solucionar el mismo problema técnico resuelto por el solicitante, por lo que la persona versada en la materia interesada en proporcionar antagonistas del enlace de los FGFs con sus receptores no podría encontrar alguna sugerencia al respecto a partir de las enseñanzas de D3, la cual si bien describe derivados de indolizina, revela que este tipo de compuestos pueden ser utilizados para el tratamiento de afecciones cardiacas particulares gracias a sus propiedades anti-adrenérgicas."

Este Despacho considera que en efecto D3 no comparte con la presente solicitud el mismo problema planteado. Sin embargo, este si muestra compuestos que contienen características estructurales que hacen parte de la presente solicitud, como se reveló en el concepto técnico 1376 (f.388).

Frente a D4 dice el solicitante: "...revela derivados de indolizina, enseña que tales derivados encuentran utilidad en el tratamiento de ciertos síndromes patológicos del corazón, mas particularmente para la angina de pecho y las arritmias cardiacas (ver pagina 1, líneas 25 a 35 de D4),..."

Con relación a D4, se observa que tampoco comparte con la presente solicitud el mismo problema planteado. Sin embargo, este sugiere la

inclusión de radicales que son la característica técnica esencial de la presente solicitud en compuestos derivados de la indolizina.

Frente a los documentos D3 y D4 el solicitante dice: *"(...) 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 de Fibroblastos y sus receptores, de tal forma que inhiben la actividad de los FGFs en procesos como la formación de nuevos vasos sanguíneos (...) en ningún momento las referencias D3 y D4 se enfrentan a la necesidad de proporcionar compuestos inhibidores de FGF, por lo que dicho problema esta muy lejos de haber sido resuelto a través de compuestos como los revelados en tales documentos (...)no puede concluirse que los compuestos de D3 y D4, 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."*

Se considera que en efecto el mecanismo de acción de los compuestos puede ser diferente; sin embargo, las moléculas acá reclamadas, y las reveladas en D3 y D4 comparten un grupo de patologías en común en las cuales estas son útiles como es el caso de las enfermedades que afectan el corazón.

Dada la similitud estructural entre los compuestos y la actividad biológica revelada por el estado del arte para el experto en la materia no sería inesperado el efecto obtenido por los compuestos acá reclamados.

De acuerdo a la estructura de los compuestos acá reclamados el solicitante argumenta: *"...ejercen un efecto inesperado, toda vez que nada podría indicarle a la persona versada en la materia que gracias a las características estructurales propias de los compuestos de la invención, estas sustancias actuarían como poderosos antagonistas del enlace de los FGFs con sus receptores, y no como los agentes anti-adrenérgicos enseñados precisamente en tales referencias del arte anterior (...) que las características estructurales que diferencian a los compuestos de la presente invención del resto de derivados de indolizina conocidos tampoco resultarían obvias o evidentes para una persona versada en la materia que tomara como base las enseñanzas de D3 y D4"*

Como se mencionó anteriormente, D3 y D4 presentan compuestos derivados de indolizina que tienen actividad biológica sobre el sistema cardíaco y además estos sugieren las características estructurales y técnicas esenciales de la presente solicitud.

De manera que el efecto logrado por la presente invención sobre el sistema cardíaco no es sorprendente y tampoco el experto habría requerido un gran esfuerzo para sugerir los compuestos acá reclamados dado que ya habían sido sugeridos por el estado del arte.

Presenta el solicitante tablas comparativas entre los compuestos del estado de la técnica y los compuestos revelados por la presente solicitud: *" (...)Las diferencias estructurales ... no pueden ser consideradas como modificaciones obvias de compuestos previamente conocidos 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 D3 y D4 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 revelados en dichos documentos, siendo estos hechos suficientes para poder afirmar la altura inventiva de la estructura química de los inhibidores de FGF reivindicados en la presente solicitud."

Al respecto, se deja de presente que el solicitante argumenta que estos compuestos pueden ser usados para diferentes patologías incluyendo las afecciones cardíacas – siendo esta una de las más significativas -, de manera que el experto habría estado motivado por un documento que revelara soluciones técnicas relacionadas con la carencia de un activo que sea útil para este tipo de patología como D3 y D4 para lograr sugerir y proponer nuevas entidades moleculares que puedan ser usadas en este campo. E

Sin bien es cierto que las moléculas de la presente invención comparadas con las reveladas por D3 y D4 puedan tener un mecanismo de acción diferencial, todos comparten su actividad sobre el sistema cardiaco lo que dejaría claro que el experto en la materia que buscara nuevas moléculas con actividad inhibitoria sobre FGF, actividad que se ve reflejada en el sistema cardiaco, si optaría por buscar anterioridades que revelaran la forma de controlar este tipo de patologías, de manera que el efecto alcanzado por la presente solicitud no es inesperado o sorprendente

Frente al efecto técnico que se observa con los compuestos de la presente invención se tiene: *"...los ejemplos contenidos en la solicitud sí demuestran la ventaja técnica de la invención, toda vez que a través de los mismos el solicitante ha confirmado que la actividad alegada para los novedosos derivados de indolizina reivindicados es cierta, no habla sido descrita previamente en el estado de la técnica y resulta sorprendente e inesperada frente al conocimiento previo que se tiene acerca de los derivados de indolizina (...) las diferencias estructurales frente a D3 y D4 no solo no podrían resultar evidente para la persona versada en la materia, sino que además proporcionan un efecto técnico sorprendente e inesperado, toda vez que es debido a tales diferencias que los compuestos de la presente invención presentan la actividad inhibidora de FGF.*

Tal y como se explicó anteriormente, es claro que las características estructurales y técnicas esenciales ya habían sido divulgadas por D3 y D4, así como también su efecto sobre sistemas como el cardíaco, por lo tanto el experto en la materia habría estado motivado por estas anterioridades para obtener compuestos como los reclamados por la presente solicitud.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La nueva reivindicación 1 presenta compuestos derivados de (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables con actividad útil en el tratamiento de patologías resultantes de proliferación de células vasculares, re-estenosis, hipertrofia cardíaca y diferentes patologías vasculares. (f.366)

D3 revela compuestos de estructura algunas veces idéntica, como puede observarse en la tabla a continuación, y con actividad biológica sobre afecciones patológicas del corazón u otros desórdenes de la función cardíaca (pagina 2, líneas 3 a 6).

La principal diferencia entre la solicitud y D3 es el radical aril-acilo (sulfonilo, 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.

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 los 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 puede no haber nivel inventivo en el contenido de las reivindicaciones

Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula I (Reivindicaciones 6-11), no es **inventiva** porque el componente que lo caracteriza no es inventivo.

Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 10 (folios: 399-360)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO NUMERO: 1019	EXAMINADOR TÉCNICO Código:202092
----------------------------------	-------------------------------------