

CASTELLANOS & Co.

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

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-113041- -00006-0000

Fecha: 2010-01-25 16:14:54 Dep. 2020 DIR NUEVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTARLQUE Folios: 18

Re.: Expediente No. **05.113.041**

Solicitud del examen de patentabilidad para: **BETA-CARBOLINAS**

Solicitante: **MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No. 10574 notificado el 11 de septiembre de 2009 atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Reivindicaciones

Argumenta su Despacho que *"debido a que la materia solicitada no es clara, concisa y no tiene alcance plenamente definido y no esta soportada por los resultados de actividad biológica para todos y cada uno de los ejemplos presentados en el capítulo descriptivo, es necesario que el solicitante concrete su solicitud acorde a los ejemplos (...)"*

Presento a consideración del señor examinador un nuevo pliego reivindicatorio donde se han realizado las siguientes modificaciones con el fin de superar las objeciones de claridad:

392
39A

CASTELLANOS & Co.

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

En primer lugar, las antiguas reivindicaciones 1, 2, 8 y 9 han sido canceladas y las anteriores reivindicaciones 3, 10, 15, 16, 17, 19 y 25 han sido modificadas.

Argumenta el examinador que el compuesto III A de la reivindicación 10 no corresponde al compuesto III-A revelado en la descripción. Sobre este punto pongo de presente a su Despacho que la descripción (página 12) establece claramente que por cuestiones de claridad, no se muestran los sustituyentes de los compuestos del anillo A no aromáticos, excepto para el grupo oxo en algunos casos. Por lo tanto, el compuesto de formula III-A si se encuentra debidamente sustentado.

Por otra parte, argumenta el examinador que *la reivindicación 15 desea proteger compuestos de formula (S)-III-A-a la cual no presenta sustento en la descripción; además la dependencia con respecto a la reivindicación 14 es errónea ya que existen varias diferencias en las definiciones de los sustituyentes.*

En cuanto a esta objeción, la descripción establece claramente lo siguiente (página 23): Para los compuestos de formula III-A-a en cada una de las anteriores modalidades, se prefiere la estereoquímica "S" en la posición 3 del anillo morfolina. Por lo tanto, si existe sustento para los compuestos de formula (S)-III-A-a.

En cuanto a la objeción del señor examinador sobre la reivindicación 16, pongo de presente que la reivindicación 1 ha sido eliminada en el nuevo pliego reivindicatorio. Con respecto a las reivindicaciones 14 y 15, pongo de presente al señor examinador que la reivindicación 15 ha sido modificada de tal forma que ahora es una reivindicación independiente

En cuanto a las reivindicaciones 27 y 29, pongo de presente a su despacho que dichas reivindicaciones se refieren a la estereoquímica (S) de los compuestos 3a y IV y por lo tanto si se encuentran claramente definidas.

Por otra parte, pongo de presente al examinador que las expresiones objetadas como solvato, alifático, heteroarilo, etc, son obvias para una persona versada en la materia en el campo de la química orgánica y/o las mismas se encuentran debidamente definidas en el capítulo descriptivo. Por lo tanto, solicito al señor examinador aceptar dichas expresiones en el nuevo pliego reivindicatorio.

CASTELLANOS & Co.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Novedad

Presento a consideración de su Despacho los siguientes argumentos que sustentan la novedad de los compuestos reivindicados en la presente invención:

Los compuestos acá reivindicados son novedosos en vista de D1 toda vez que no existe ninguna enseñanza ni sugerencia en dicho documento que lleve a los compuestos de formula II-C acá reivindicados (ya sea como compuestos específicos o como una de las modalidades preferidas) donde el anillo A es un grupo piridil o pirimidinil sustituido por R6a en la posición 2. Adicionalmente, no existe sugerencia en D1 que lleve a lo compuestos de formula III-A acá reivindicados (ya sea como compuestos específicos o como una de las modalidades preferidas) donde el anillo A es un grupo morfolino N-sustituido por W-G.

Por otra parte, los compuestos reivindicados en la nueva reivindicación 12 no se encuentran de ninguna manera revelados o sugeridos por el documento D1.

En cuanto a la novedad de la invención con respecto al documento D2 someto a consideración del señor examinador los siguientes argumentos:

La reivindicación 1 del documento D2 reivindica una hidroxamida del ácido morfolin-3-carboxílico, específicamente, el documento D2 reivindica compuestos del tipo hidroxamida del ácido morfolin-3-carboxílico 4-bencensulfonilos útiles como inhibidores TACE. Por el contrario, la reivindicación 26 (antigua) de la presente invención está dirigida específicamente a compuestos 6,6-dimetil morfolino donde R¹³ es halo, OH, OR¹⁵ o un grupo protector de ácido carboxílico donde R¹⁵ es un grupo alifático, arilo, heteroarilo, aralquilo o un grupo heteroaralquilo.

Excepciones de patentabilidad

Las reivindicaciones de método de tratamiento han sido eliminadas del pliego reivindicatorio. Por lo tanto, solicito al señor examinador tener como superada la objeción en cuestión.

En cuanto al título de la invención, las expresiones usos y métodos de tratamiento han sido eliminadas, por lo tanto, el mismo ha sido modificado como BETA CARBOLINAS.

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

②

Nombre: MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 40 Landsdowne Street,
Cambridge, Massachusetts 02139
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Domicilio: Cambridge, Massachusetts 02139
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: Calle 94A # 7A-09

Teléfono: 610 74 20 Fax: 610 74 80

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

④

Número de Expediente:

05.113.041

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio para llevar a cabo el examen de patentabilidad

⑥

Comprobante de pago No.

10-4,445

Fecha

19 de enero de 2010

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes si fuere el caso. junto con la sustitución de los mismos a mi favor.



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas



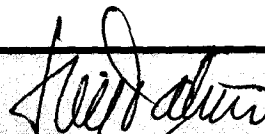
Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

LUIS PATIÑO LEIVA

FIRMA

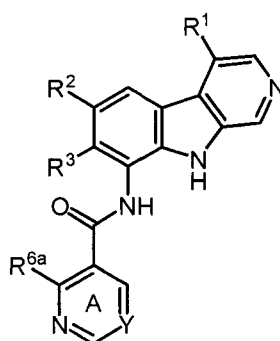


CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula II-C:

5



II-C

donde:

Y es N o CH;

- 10 R¹ es hidrógeno, halo, un grupo alifático C₁₋₃, amino, ciano, (alquil C₁₋₃)₁₋₂ amino, alcoxi C₁₋₃, -CONH₂, -NHCOCF₃ o -CH₂NH₂;
- R² es hidrógeno, halo, un grupo alifático C₁₋₃, -CF₃;
- R³ es hidrógeno, halo, un grupo alifático C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, amino, ciano o (alquil C₁₋₆)₁₋₂ amino; y
- 15 R^{6a} se selecciona entre un grupo alifático C₁₋₆ o halo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{6a} es metilo.

- 20 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R¹ es hidrógeno, metilo, amino o fluoro; R² es hidrógeno o halo; y R³ es hidrógeno, halo o alcoxi C₁₋₄.

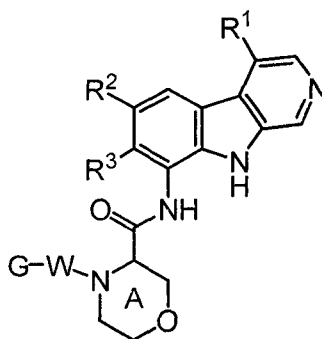
4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que Y es CH.

25

5. El compuesto de la reivindicación 3 en el que Y es N.

30

6. Un compuesto de fórmula III-A:

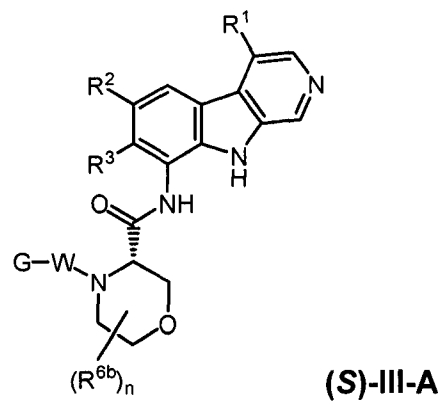


III-A

35

o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:
El Anillo A está sustituido con 0-4 R^{6b};
cada R^{6b} se selecciona independientemente entre un grupo alifático C₁₋₃ o -N(R⁷)₂,
y dos R^{6b} sobre el mismo o un carbono adyacente se toman opcionalmente junto
5 con el/los átomo(s) de carbono que intervienen para formar un anillo de 5-6
miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S;
W es -Q-, -Q-C(O)-, -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)- o -C(R⁹)₂-[C(R⁹)(R¹²)]₂-;
Q es -C(R⁹)₂- o -C(R⁹)₂C(R⁹)₂-;
G es -OH, -NR⁴R⁵, -N(R⁹)CONR⁴R⁵, -N(R⁹)SO₂(un grupo alifático C₁₋₃), -
10 N(R⁹)COCF₃, -N(R⁹)CO(un grupo alifático C₁₋₆), -N(R⁹)CO(heterociclilo), -
N(R⁹)CO(heteroarilo), -N(R⁹)CO(arilo), un anillo heterociclilo de 3-7 miembros o un
heteroarilo de 5-6 miembros, donde cada uno de los restos heteroarilo, arilo y
heterociclilo de G está opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁰;
R¹ es hidrógeno, halo, un grupo alifático C₁₋₃, amino, ciano, (alquil C₁₋₃)₁₋₂ amino,
15 alcoxi C₁₋₃, -CONH₂, -NHCOCF₃ o -CH₂NH₂;
R² es hidrógeno, halo, un grupo alifático C₁₋₃, -CF₃;
R³ es hidrógeno, halo, un grupo alifático C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo,
amino, ciano o (alquil C₁₋₆)₁₋₂ amino;
R⁴ es hidrógeno, un grupo heterociclilo de 5-6 o un grupo alifático C₁₋₆;
20 R⁵ es hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros
que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, donde R⁵
está opcionalmente sustituido con halo, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂,
-C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ o
-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;
25 cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático
C₁₋₄ o dos R⁷ sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman junto con el nitrógeno
para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros;
cada R⁸ se selecciona independientemente entre un grupo alifático C₁₋₄;
cada R⁹ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático
30 C₁₋₃;
cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre oxo, -R¹¹, -T-R¹¹ o -V-T-R¹¹;
cada R¹¹ se selecciona independientemente entre un grupo alifático C₁₋₆, halo,
-S(O)₂N(R⁷)₂, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂,
-N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁷ o -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;
35 T es una cadena alquilenos C₁₋₄ lineal o ramificada;
V es -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- o -CO₂-; y
R¹² es hidrógeno, alifático C₁₋₆, fenilo sustituido o no sustituido, o benzilo
sustituido o no sustituido.

40 7. El compuesto de la reivindicación 6 que tiene la fórmula (S)-III-A:



donde n es 0-4 y R^1 , R^2 , R^3 , W, G y R^{6b} son como se han definido en la reivindicación 6.

5 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que:

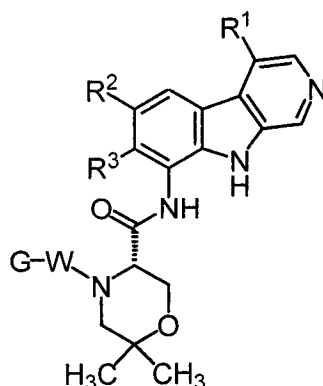
- R^1 es hidrógeno, halo, metilo o amino;
 R^2 es hidrógeno, metilo o halo;
 R^3 es hidrógeno, halo, alcoxi o (un grupo alifático C_{1-6})₂ amino;
10 n es 0-2;
 R^{6b} es un grupo alifático C_{1-3} ;
W es $-Q-$, $-Q-C(O)-$, $-C(R^9)_2-C(R^9)(R^{12})-$ o $-C(R^9)_2-[C(R^9)(R^{12})]_2-$;
Q es $-C(R^9)_2-$ o $-C(R^9)_2C(R^9)_2-$;
15 G es $-NR^4R^5$, $-N(R^9)C(O)NR^4R^5$, $-N(R^9)SO_2$ (un grupo alifático C_{1-3}),
 $-N(R^9)C(O)CF_3$, $-N(R^9)CO$ (un grupo alifático C_{1-6}), y $-N(R^9)CO$ (heterociclilo),
 $-N(R^9)CO$ (heteroarilo), $-N(R^9)CO$ (arilo), un anillo heterociclilo de 5-6 miembros o
un heteroarilo de 5-6 miembros, donde cada uno de los restos heteroarilo, arilo y
heterociclilo de G está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{10} ;
 R^4 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} ;
20 R^5 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con
halo, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$,
 $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$ o $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;
cada R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático
 C_{1-4} o dos R^7 sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman junto con el nitrógeno
25 para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros;
cada R^8 se selecciona independientemente entre un grupo alifático C_{1-4} ;
 R^9 es hidrógeno;
cada R^{10} se selecciona independientemente entre oxo, R^{11} , $T-R^{11}$ o $V-T-R^{11}$;
cada R^{11} se selecciona independientemente entre un grupo alifático C_{1-6} , halo,
30 $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$,
 $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^7$ o $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;
T es una cadena alquileo C_{1-4} lineal o ramificada;
V es $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ o $-CO_2-$; y
 R^{12} es hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , fenilo sustituido o no sustituido o bencilo
35 sustituido o no sustituido.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que:

- 40 R^1 es hidrógeno, metilo, flúor o amino;
 R^2 es cloro;
 R^3 es hidrógeno o alcoxi;
n es cero ó 2;
45 R^{6b} es metilo;
W es $-Q-$, $-Q-C(O)-$ o $-C(R^9)_2-C(R^9)(R^{12})-$;
Q es $-C(R^9)_2-$ o $-C(R^9)_2C(R^9)_2-$;
G es $-NR^4R^5$, $-N(R^9)C(O)NR^4R^5$, $-N(R^9)C(O)CF_3$, $-N(R^9)CO$ (un grupo alifático C_{1-6}), y $-N(R^9)CO$ (heterociclilo), $-N(R^9)CO$ (heteroarilo), un anillo heterociclilo de 5-6
50 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros, donde cada uno de los restos
heteroarilo y heterociclilo de G está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{10} ;
 R^4 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} ;

- cada R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} o dos R^7 sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros;
- cada R^8 se selecciona independientemente entre un grupo alifático C_{1-4} ;
- 5 R^9 es hidrógeno;
- cada R^{10} se selecciona independientemente entre oxo, R^{11} , T- R^{11} o V-T- R^{11} ;
- cada R^{11} se selecciona independientemente entre un grupo alifático C_{1-6} , halo, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^7$ o $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;
- 10 T es una cadena alquileo C_{1-4} lineal o ramificada;
- V es $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ o $-CO_2-$; y
- R^{12} es hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , fenilo o bencilo.

- 15 10. Un compuesto de fórmula (S)-III-A':



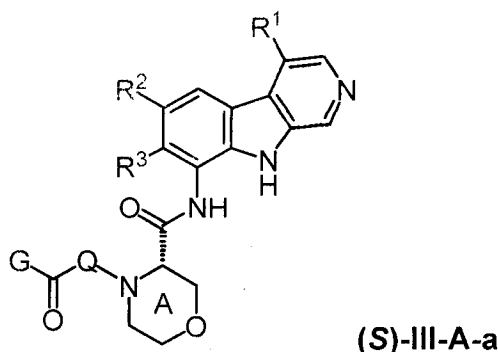
(S)-III-A'

- 20 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- R^1 es hidrógeno, metilo, flúor o amino;
- R^2 es cloro;
- R^3 es hidrógeno o alcoxi;
- 25 W es $-Q-$, $-Q-C(O)-$ o $-C(R^9)_2-C(R^9)(R^{12})-$;
- Q es $-C(R^9)_2-$ o $-C(R^9)_2C(R^9)_2-$;
- G es $-NR^4R^5$, $-N(R^9)C(O)NR^4R^5$, $-N(R^9)C(O)CF_3$, $-N(R^9)CO$ (un grupo alifático C_{1-6}), y $-N(R^9)CO$ (heterociclilo), $-N(R^9)CO$ (heteroarilo), un anillo heterociclilo de 5-6 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros, donde cada uno de los restos
- 30 heteroarilo y heterociclilo de G está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{10} ;
- R^4 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} ;
- R^5 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} ;
- cada R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} o dos R^7 sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman junto con el nitrógeno
- 35 para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros;
- cada R^8 se selecciona independientemente entre un grupo alifático C_{1-4} ;
- R^9 es hidrógeno;
- cada R^{10} se selecciona independientemente entre oxo, R^{11} , T- R^{11} o V-T- R^{11} ;
- cada R^{11} se selecciona independientemente entre un grupo alifático C_{1-6} , halo, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^7$ o $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;
- 40

T es una cadena alquileo C₁₋₄ lineal o ramificada;
V es -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- o -CO₂-; y
R¹² es hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆, fenilo o bencilo.

- 5 11. Un compuesto que tiene la fórmula (S)-III-A-a:



donde R¹ es hidrógeno, halo, metilo o amino;

10

R² es hidrógeno, metilo o halo cloro;

R³ es hidrógeno, halo, alcoxi o (un grupo alifático C₁₋₆)₂ amino;

El Anillo A está sustituido con 0-2 R^{6b};

R^{6b} es un grupo alifático C₁₋₃;

15

Q es -C(R⁹)₂- o -C(R⁹)₂C(R⁹)₂-;

G es -NR⁴R⁵ o un anillo heterociclilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido;

R⁴ es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con halo, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂,

20

-C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ o -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

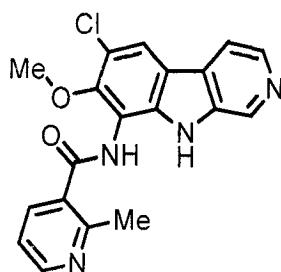
cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₄ o dos R⁷ sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre un grupo alifático C₁₋₄; y

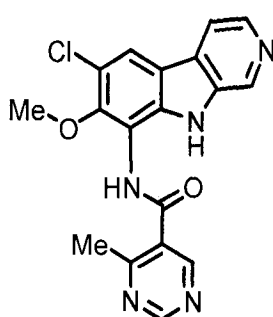
25

cada R⁹ es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₃.

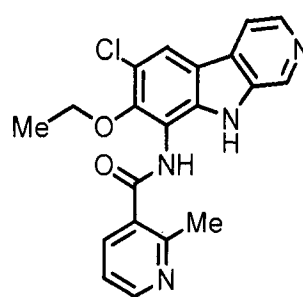
12. Un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por:



1

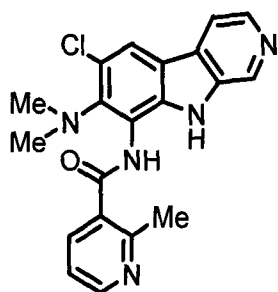


2

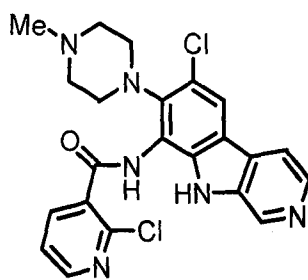


3

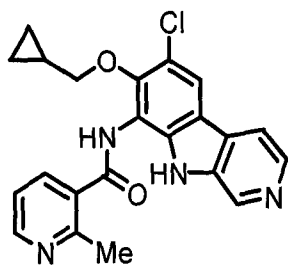
407
107



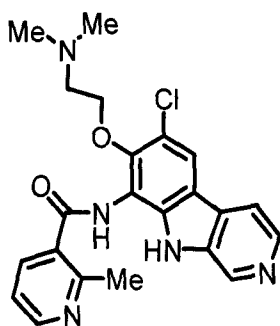
4



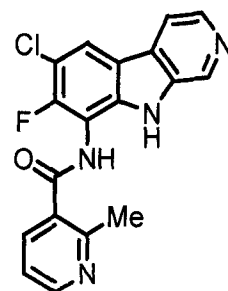
5



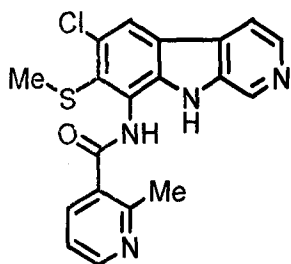
6



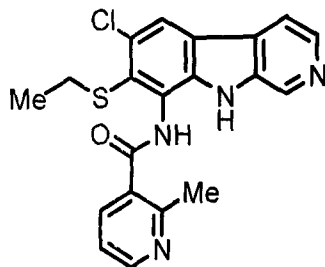
7



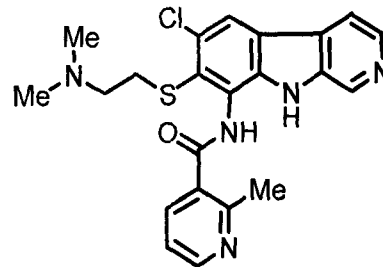
8



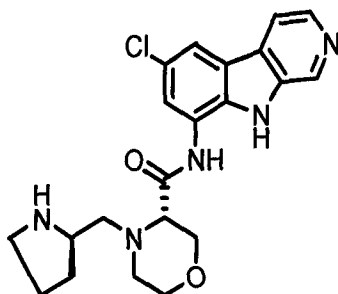
9



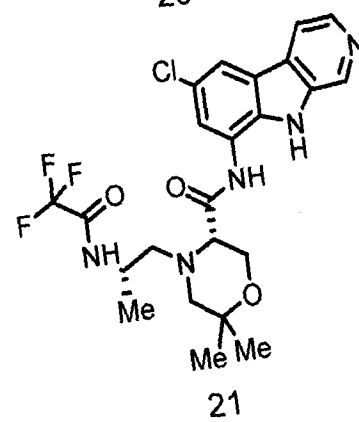
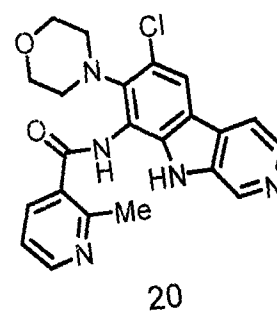
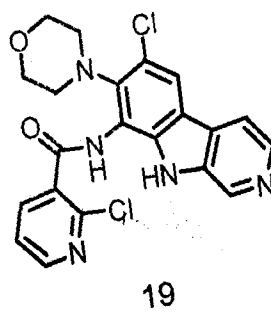
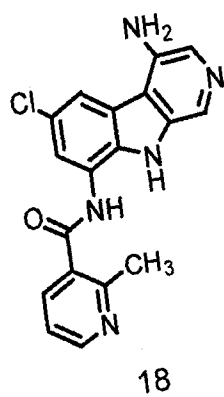
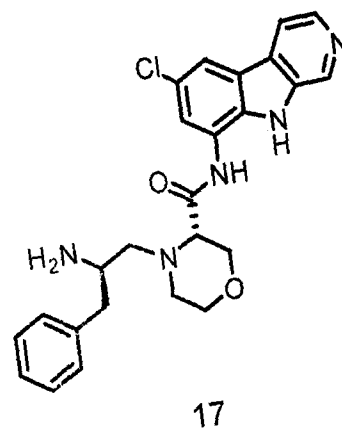
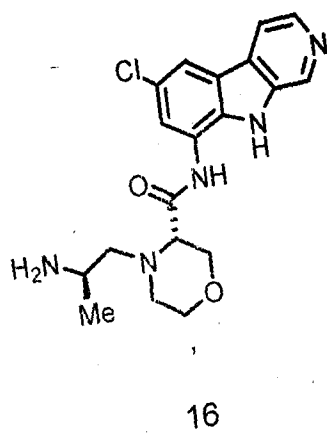
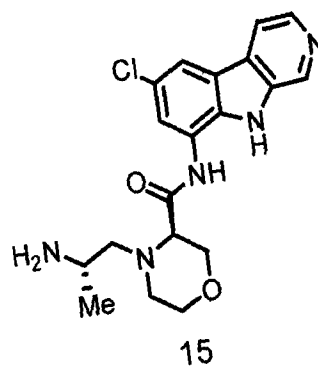
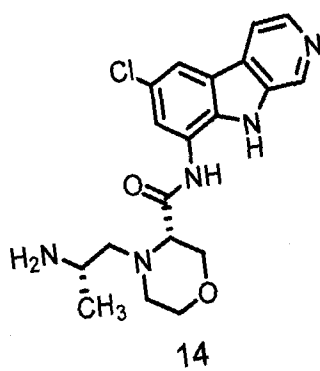
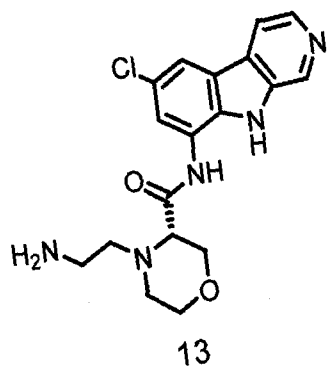
10

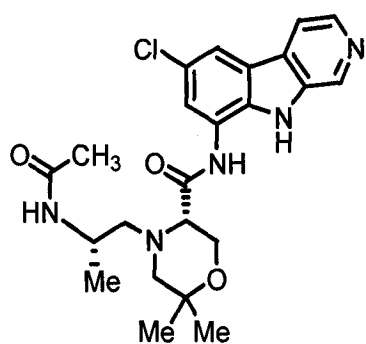


11

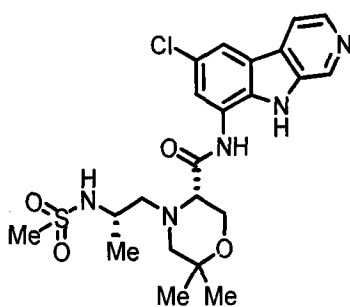


12

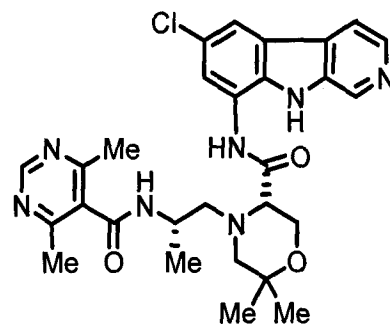




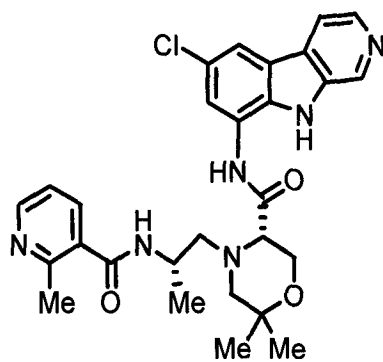
22



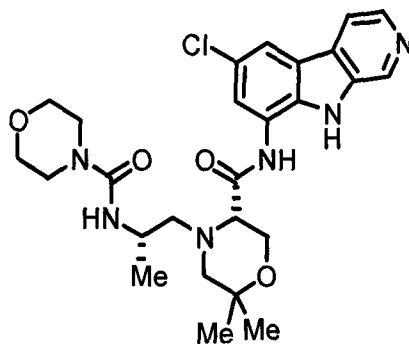
23



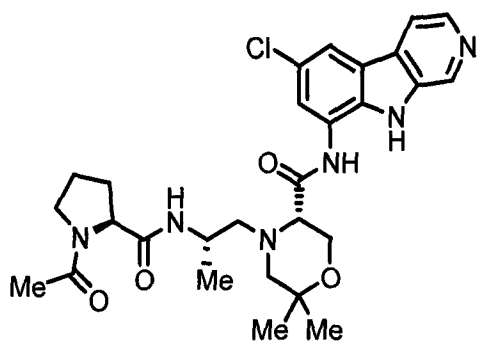
24



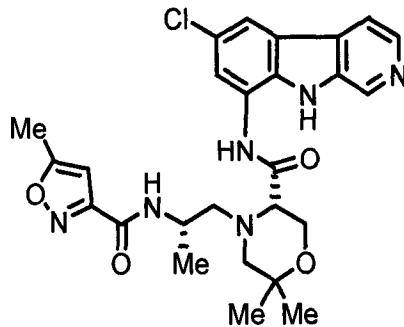
25



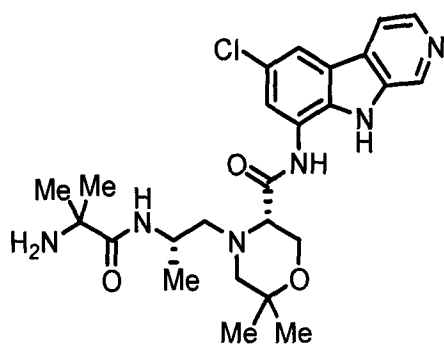
26



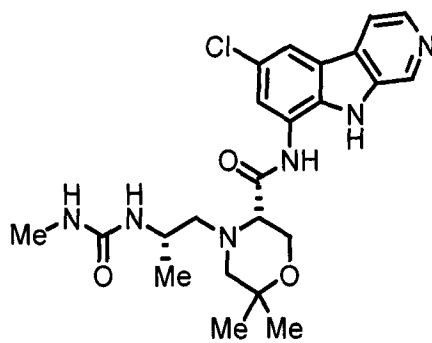
27



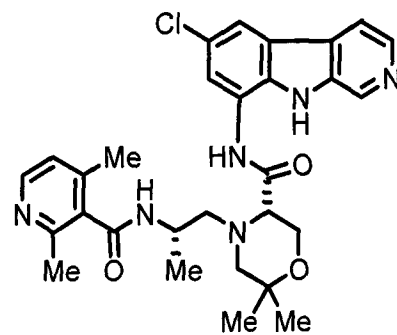
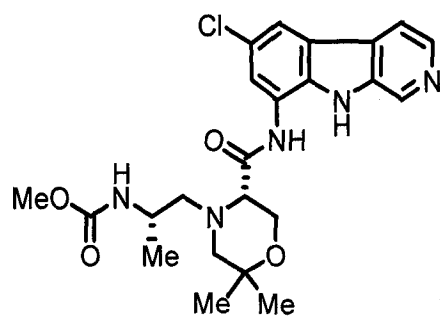
28



29

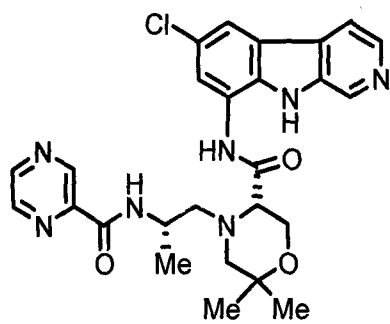


30

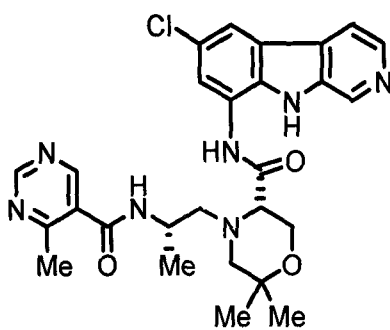


~~410~~
410

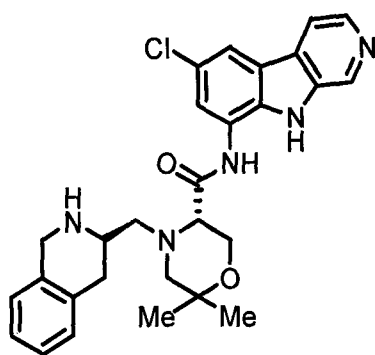
31



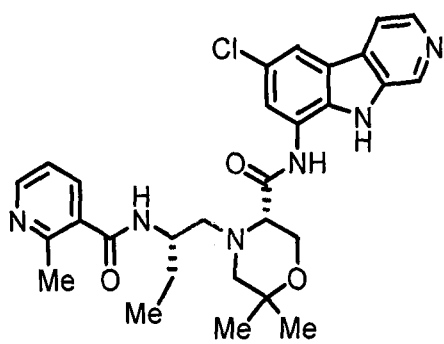
33



35

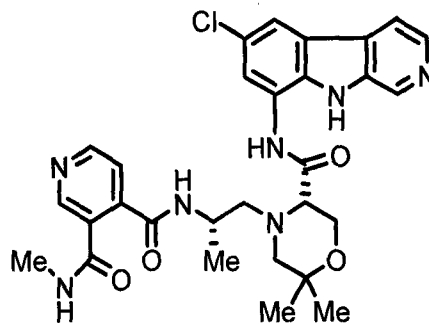


37

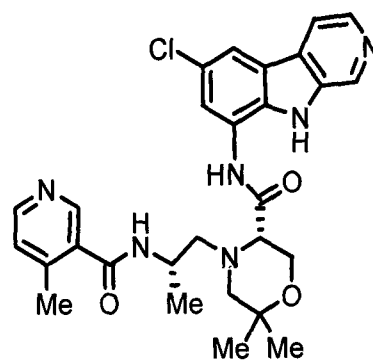


39

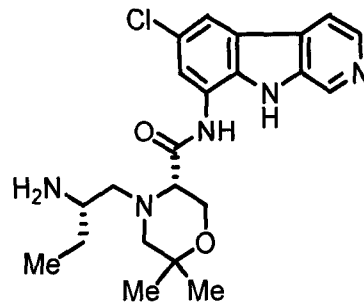
32



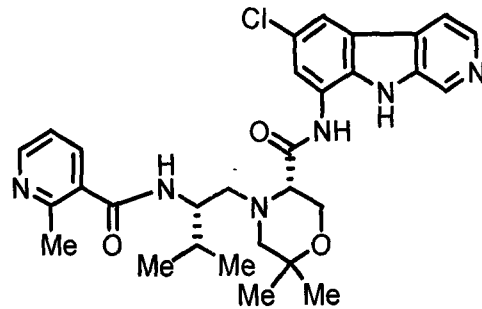
34



36

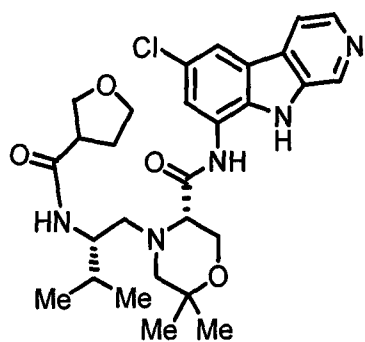


38

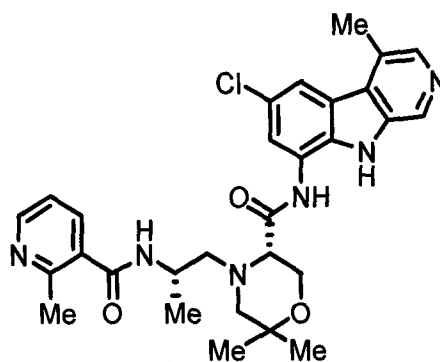


40

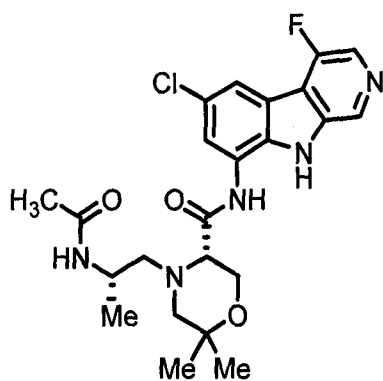
4A
4M



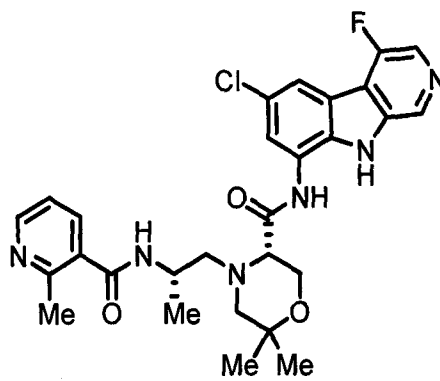
41



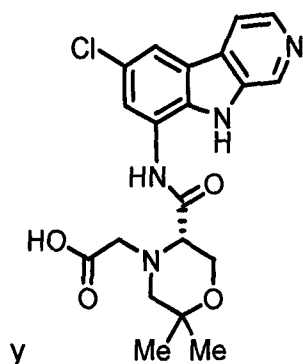
42



43



44



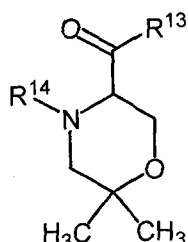
45

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la
5 reivindicación 1, 6, 10 u 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la
10 reivindicación 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

412
412

15. Un compuesto de fórmula 3a:

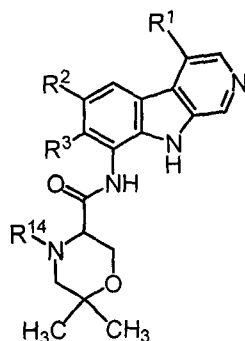


3a

- en la que R^{13} es halo, OH, OR^{15} o un grupo protector de ácido carboxílico;
 R^{15} es un grupo alifático, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;
 R^{14} es un grupo protector de amino, hidrógeno o -W-G;
W es $-Q-$, $-Q-C(O)-$, $-C(R^9)_2-C(R^9)(R^{12})-$ o $-C(R^9)_2-[C(R^9)(R^{12})]_2-$;
Q es $-C(R^9)_2-$ o $-C(R^9)_2C(R^9)_2-$;
G es $-OH$, $-NR^4R^5$, $-N(R^9)CONR^4R^5$, $-N(R^9)SO_2$ (un grupo alifático C_{1-3}), $-N(R^9)COCF_3$, $-N(R^9)CO$ (un grupo alifático C_{1-6}), $-N(R^9)CO$ (heterociclilo), $-N(R^9)CO$ (heteroarilo), $-N(R^9)CO$ (arilo), un anillo heterociclilo de 3-7 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros, donde cada uno de los restos heteroarilo, arilo y heterociclilo de G está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{10} ;
 R^4 es hidrógeno, heterociclilo de 3-7 miembros o un grupo alifático C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} o un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, donde R^5 está opcionalmente sustituido con halo, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$ o $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;
cada R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} o dos R^7 sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros;
cada R^8 se selecciona independientemente entre un grupo alifático C_{1-4} ;
cada R^9 se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C_{1-3} ;
cada R^{10} se selecciona independientemente entre oxo, $-R^{11}$, $-T-R^{11}$ o $-V-T-R^{11}$;
cada R^{11} se selecciona independientemente entre un grupo alifático C_{1-6} , halo, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^7$ o $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;
T es una cadena alquileo C_{1-4} lineal o ramificada;
V es $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ o $-CO_2-$; y
 R^{12} es hidrógeno o una cadena lateral de aminoácidos.

16. El compuesto de la reivindicación 15 que es (S)-3a.

17. Un compuesto de fórmula IV:



IV

D₁
2/4
1/14

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 September 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/68648 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 471/04**,
A61K 31/44, A61P 29/00

Farm Road, Douglas, MA 01592 (US). **PALOMBELLA, Vito**; 15 Morningside Road, Needham, MA 02192 (US). **ADAMS, Julian**; 121 Loral Road, Chestnut Hill, MA 02167 (US).

(21) International Application Number: PCT/EP01/02237

(22) International Filing Date: 28 February 2001 (28.02.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00105514.4 15 March 2000 (15.03.2000) EP
00125169.3 18 November 2000 (18.11.2000) EP

(71) Applicant: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

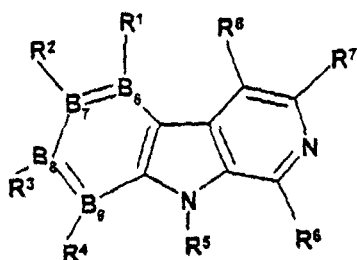
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(72) Inventors: **RITZELER, Olaf**; Annabergstr. 53, 65931 Frankfurt am Main (DE). **CASTRO, Alfredo**; 81 Middlesex St., Winchester, MA 01890 (US). **GRENIER, Louis**; 232 East Border Rd, Medford, MA 02155 (US). **SOUCY, Francois**; 232 East Border Rd., Medford, MA 02155 (US). **HANCOCK, Wayne, W.**; 301 North Street, Medfield, MA 02052 (US). **MAZDIYASNI, Hormoz**; 19 Old



(54) Title: SUBSTITUTED BETA-CARBOLINES WITH IKK-KINASE INHIBITING ACTIVITY



(I)

(57) Abstract: Compounds of the formula (I) are suitable for the production of pharmaceuticals for the prophylaxis and therapy of disorders in whose course an increased activity of IκB kinase is involved.

WO 01/68648 A1

7/5
A15

1

Description

SUBSTITUTED BETA-CARBOLINES WITH IKK-KINASE INHIBITING ACTIVITY

- 5 The invention relates to novel substituted beta-carbolines, a process for their preparation and use thereof as pharmaceuticals.

United States Patent 4,631,149 discloses beta-carbolines useful as antiviral, antibacterial and antitumor agents. United States Patent 5,604,236 discloses
10 beta-carboline derivatives containing an acidic group, useful as thromboxane synthetase inhibitors.

NFkB is a heterodimeric transcription factor which can activate a large number of genes which code, inter alia, for proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-2, TNF α or IL-6. NFkB is present in the cytosol of cells, building a complex
15 with its naturally occurring inhibitor I κ B. The stimulation of cells, for example by cytokines, leads to the phosphorylation and subsequent proteolytic degradation of I κ B. This proteolytic degradation leads to the activation of NFkB, which subsequently migrates into the nucleus of the cell and there activates a large number of proinflammatory genes.

- 20 In disorders such as rheumatoid arthritis (in the case of inflammation), osteoarthritis, asthma, cardiac infarct, Alzheimer's disease or atherosclerosis, NFkB is activated beyond the normal extent. Inhibition of NFkB is also of benefit in cancer therapy, since it is employed there for the reinforcement of the cytostatic therapy. It was possible to show that pharmaceuticals such as
25 glucocorticoids, salicylates or gold salts, which are employed in rheumatic therapy, intervene in an inhibitory manner at various points in the NFkB-activating signal chain or interfere directly with the transcription of the genes. The first step in the signal cascade mentioned is the degradation of I κ B. This phosphorylation is regulated by the specific I κ B kinase. To date, no inhibitors
30 are known which specifically inhibit I κ B kinase.

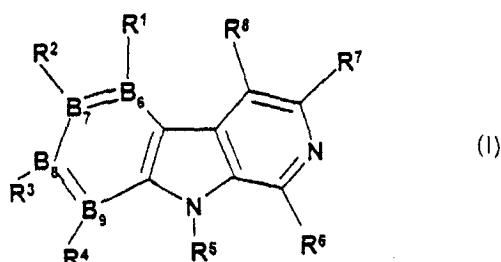
In the attempt to obtain active compounds for the treatment of rheumatoid arthritis (in the case of inflammation), osteoarthritis, asthma, cardiac infarct, Alzheimer's disease, carcinomatous disorders (potentiation of cytotoxic

416
416

2

the field of atherosclerosis, it has now been found that the benzimidazoles, according to the invention are strong and very specific inhibitors of I κ B kinase.

The invention therefore relates to the compounds of the formula I



5

and/or a stereoisomeric form of the compounds of the formula I and/or a physiologically tolerable salt of the compounds of the formula I, where B₆, B₇, B₈ and B₉ are independently selected from the group consisting

of carbon atom and nitrogen atom, where B₆, B₇, B₈ and B₉ together are no

more than two nitrogen atoms at the same time; wherein

in case a)

the substituents R¹, R² and R³ independently of one another are

1.1. hydrogen atom,

1.2. halogen,

15 1.3. -CN,

1.4. -COOH,

1.5. -NO₂,

1.6. -NH₂,

1.7. -O-(C₁-C₁₀)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono- to

20 penta- substituted independently of one another by

1.7.1 phenyl, which is unsubstituted or mono- to penta- substituted by halogen or -O-(C₁-C₄)-alkyl,

1.7.2 halogen,

1.7.3 -NH₂,

25 1.7.4 -OH,

1.7.5 -COOR¹⁶, wherein R¹⁶ is hydrogen atom or -(C₁-C₁₀)-alkyl,

1.7.6 -NO₂,

1.7.7 -S(O)_y-R¹⁴, wherein y is zero, 1 or 2, R¹⁴ is -(C₁-C₁₀)-

alkyl, phenyl, which is unsubstituted or mono- to penta-

4/17
417

64

Example number	IkB-kinase IC ₅₀	Example number	IkB-kinase IC ₅₀	Example number	IkB-kinase IC ₅₀	Example number	IkB-kinase IC ₅₀
1	0.4	31	3.3	61	0.94	91	2.3
2	0.4	32	4.6	62	0.38	92	0.4
3	1	33	1.5	63	1.3	93	1.3
4	2.5	34	1	64	0.11	94	0.64
5	1	35	3.5	65	0.10	95	1.0
6	3	36	1.4	66	0.7	96	1.3
7	65	37	0.15	67	0.5	97	0.69
8	0.2	38	11	68	0.16	98	0.9
9	0.2	39	0.1	69	3.0	99	0.09
10	0.4	40	2	70	0.36	100	1.5
11	0.7	41	2.2	71	3.0	101	1.8
12	0.4	42	0.8	72	0.58	102	0.8
13	0.5	43	1	73	0.4	103	0.31
14	4	44	2	74	3.8	104	1.0
15	0.8	45	8.3	75	0.29	105	0.4
16	0.3	46	0.3	76	0.9	106	0.6
17	5	47	0.6	77	4.4	107	0.4
18	23	48	4	78	2.3	108	2.1
19	3	49	0.22	79	0.18	109	2.1
20	14	50	10	80	0.31	110	0.3
21	1.8	51	0.6	81	0.25	111	0.54
22	15	52	0.6	82	0.15	112	0.93
23	22	53	1.4	83	0.06	113	0.64
24	4.6	54	0.7	84	0.1	114	2.1
25	31	55	0.8	85	0.2	115	4.6
26	12	56	0.27	86	0.7	116	1.8
27	4.5	57	4.3	87	0.75	117	0.67
28	11	58	0.33	88	0.28	118	0.12
29	40	59	3.2	89	0.57	119	0.6
30	5.2	60		90	1.4	120	0.4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES2020
Bogotá, D.C.,Abogado
LUIS PATIÑO LEYVA

ASUNTO

Radicación 05-113041
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios 12

14389

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/US2004/011080

Fecha de Presentación Internal.

Abril 09 de 2004

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: 124 a 272 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 273 a 294 como se radicó inicialmente y
Folio: 329 modificado
Folios: 402 a 413 modificadas

Exp 2005 113041

419

1.3. Prioridad: US 60/461,468 del 09 de Abril de 2003

1.4. Respuesta del solicitante: A Primer Art. 45 Folios: 396 a 413

2. Objeto de la invención

Titulo: "BETA-CARBOLINAS" Modificado en folio 398.

El problema planteado en la presente solicitud es la necesidad de proveer compuestos útiles para tratar enfermedades inflamatorias y para el cáncer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud proporciona compuestos de fórmula II-C, (III-A), (S)-III-A', (S)-III-A-a, (3a) y (IV) y composiciones farmacéuticas de los compuestos II-C, (III-A), (S)-III-A' y (S)-III-A-a.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/437

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La Reivindicación 12; debe hacerse dependiente de las reivindicaciones anteriores, ya que algunos de los compuestos a proteger se encuentran dentro del alcance de las mismas; excepto los siguientes compuestos que no se encuentran dentro de las definiciones para los compuestos de fórmula II-C, (S)-III-A' y (S)-III-A-a, y estos son: 5, 9, 10, 11, 16, 17, 19 y 20.
- Las Reivindicaciones 6 y 17: se sugiere se hagan dependientes de la reivindicación 10, ya que son una variación de la misma.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso que señale el alcance de su invención.

4. 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 de la solicitud prioritaria: Abril 09 de 2003

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 01/68648	SUBSTITUTED BETA-CARBOLINES WITH IKB-KINASE INHIBITING ACTIVITY	Septiembre 20 de 2001
D2	WO 00/09492	TACE INHIBITORS	Febrero 24 de 2000

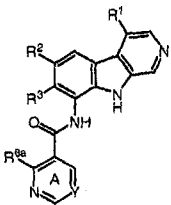
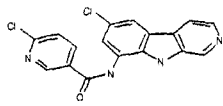
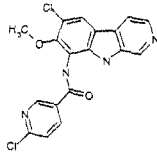
D1, se refiere a nuevas beta-carbolinas sustituidas, activas para el tratamiento de la artritis reumatoide en el caso de la inflamación, osteoartritis, asma, infarto del miocardio, padecimientos de Alzheimer, padecimientos carcinomatosos.

D2, se refiere a derivados de hidroxamida heterocíclicos y a sus composiciones farmacéuticas, y se usan para el tratamiento de la artritis, cáncer y otras enfermedades.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

- Reivindicación 1: Compuesto de fórmula II-C

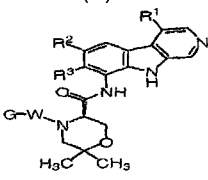
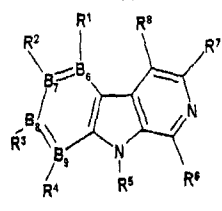
CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-113041	D1 = WO 01/68648
Compuesto de fórmula II-C:  II-C Donde: R1= Hidrogeno R2= Halo R3= Hidrógeno y alcoxi C1-6 R6a= Halo Y= CH A= Piridina	Compuestos obtenidos de un compuesto de fórmula (I):  (83)  (118) Folios 374(Ej. 83) y 375 (Ej. 118)

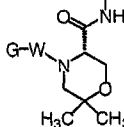
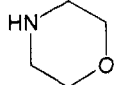
D1 divulga compuestos de un compuesto de fórmula (I) los cuales son beta-carbolinas sustituidas y sus composiciones farmacéuticas.

Las características esenciales de los compuestos de fórmula II-C de la reivindicación 1, habían sido divulgados previamente en D1; dando a conocer compuestos específicos que anulan la novedad de los compuestos de fórmula II-C. Ejemplos: 83 (folio 374) y 118 (folio 375).

5.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Reivindicación 10: Compuesto de fórmula (S)-III-A'

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-113041	D1 = WO 01/68648
Compuesto de fórmula (S)-III-A':  (S)-III-A' Donde: Hidrógeno	Compuesto de fórmula (I):  (I) Donde: R6 y R7= Hidrógeno (folio 382, línea 9)

R1= Hidrógeno y metilo	R8= Hidrógeno y metilo (folio 382, líneas 9 y 10)
Hidrógeno	R5= Hidrógeno (folio 381, línea 27)
Carbono	B6, B7, B8 y B9= Carbono (folio 376, líneas 8 y 9)
Hidrógeno	R1= Hidrógeno (folio 376, líneas 12 y 13)
R2= Cloro	R2= Halógeno (folio 376, líneas 12 y 14)
R3= Hidrógeno o alcoxi	R3= Hidrógeno y alcoxi (folio 376, líneas 12, 13 y 19)
 Siendo: W= -Q-, siendo: Q= -C(R9)2- siendo: R9= Hidrógeno, por lo anterior: W= CH2 G= -NR4R5-, siendo: R4 y R5= Hidrógeno, por lo anterior: G= NH2	R4= -NH-C(O)-R15 (folios 379 y 380, líneas 1 y 23), siendo: R15= Morfolino (folio 380, líneas 23, 24, 26, 29 y 30)  Y el morfolino esta sustituido de 1 a 5 veces por radicales como alquilo C1-10 (folio 380, líneas 31 y 32) y por el grupo NH2 (folio 376, línea 24)
Composición farmacéutica, del compuesto de fórmula (S)-III-A':	Preparaciones farmacéuticas, de un compuesto de fórmula (I). Folio 373, línea 10

El estado de la técnica más cercano es D1, ya que divulga compuestos de beta-carbolinas sustituidas con actividad inhibitoria de la IKB-Cinasa (IKK); que se usan para la profilaxis y la terapia de la inflamación de las articulaciones (condiciones artríticas) - (folios 414 – líneas 32 a 34 y 415 – líneas 1-2).

La solicitud se diferencia de D1, en que en el Nitrógeno del morfolino existe un grupo amino-alquil (-W-G), mientras que en D1 en esta misma posición se encuentra un Hidrógeno (Folio 380, líneas 23, 24, 26, 29 y 30).

Efecto Técnico: No hay evidencia de una ventaja técnica, por la presencia del grupo amino-alquil en el Nitrógeno del morfolino, por tal razón los compuestos de la solicitud son alternativos a los compuestos de D1; ya que la actividad inhibitoria de la IKB-cinasa de los compuestos de la solicitud esta expresada como IC50 μ M no siendo mayor a 10 μ M, (folios 266 líneas 10-11) y los compuestos de la anterioridad son más efectivos como inhibidores de la IKB-cinasa, ya que los valores de IC50 μ M tampoco son mayores a 10 μ M, y en detalle se encuentran entre (0.052 – 8.3) (folio 416, tabla); por consiguiente se evidencia que los compuestos reclamados son menos o igual de efectivos a los ya conocidos en el arte previo (D1).

Así el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es de proveer compuestos alternativos útiles para tratar enfermedades mediadas por IKK-2, tales como inflamatorias y para el tratamiento del cáncer.

Por tal razón, para un experto en la materia que conoce los compuestos de D1, era obvio el cambio del hidrógeno por el grupo amino-alquilo que se encuentra en el nitrógeno del morfolino; para lograr los compuestos reivindicados de fórmula (S)-III-A' que poseen actividad antiinflamatoria y anticancerígena. Por tanto el Compuesto de fórmula (S)-III-A' y sus composiciones farmacéuticas no tienen Nivel Inventivo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

En folios 396 a 399, el solicitante da respuesta al concepto técnico No. 2378, así:

- (1) Hace referencia a las objeciones del examinador, dadas para el capítulo reivindicatorio, y realiza las modificaciones pertinentes relacionadas con la claridad de la solicitud, restricción en el capítulo reivindicatorio y elimina reivindicaciones de método de tratamiento.

SIC: De acuerdo a lo anterior, se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (folios 402 a 413).

NOVEDAD: Al respecto, el solicitante dice que:

- (2) "En D1 no existe ninguna enseñanza que lleve a los compuestos de fórmula II-C, donde el anillo A es un grupo piridil o pirimidil sustituido por R6a en la posición 2"

SIC: D1 si enseña compuestos específicos, en donde el anillo A es un grupo piridil y presenta sustitución por R6a en la posición 2 (cloro, folios 374(Ej. 83) y 375 (Ej. 118).

- (3) "En D1 no existe sugerencia que lleve a los compuestos de fórmula III-A, donde el anillo A es un grupo morfolino N-sustituido por W-G"

SIC: En D1, si hay sugerencia que lleve a los compuestos de fórmula III-A, donde el anillo A es un grupo morfolino N-sustituido por W-G; puesto que en D1 R4= -NH-C(O)-R15 (fólios 379 y 380, líneas 1 y 23), R15= Morfolino (folio 380, líneas 23, 24, 26, 29 y 30) y el morfolino esta sustituido de 1 a 5 veces por radicales como alquilo C1-10 (folio 380, líneas 31 y 32) y por el grupo NH2 (folio 376, línea 24).

- (4) "Los compuestos reivindicados en la reivindicación 12, no se encuentran de ninguna manera revelados o sugeridos en el documento D1"

SIC: En D1, si se encuentran revelados los compuestos reivindicados en la reivindicación 12, puesto como se analizo en el análisis de patentabilidad (punto 5 del presente concepto), frente al documento D1, los compuestos de fórmula II-C, (III-A), (S)-III-A', (S)-III-A-a y (IV) no son nuevos.

- (5) "La reivindicación 1 del documento D2 reivindica una hidroxamida del ácido morfolin-3-carboxílico, ... por el contrario la reivindicación 26 (antigua) esta dirigida específicamente a compuestos 6,6-dimetil morfolino donde R13 es halo, OH, OR15 o un grupo protector del ácido carboxílico donde R15 es un grupo alifático, arilo, heteroarilo, aralquilo o un grupo heteroaralquilo"

SIC: La antigua reivindicación 26, corresponde a la nueva reivindicación 15, la cual esta dirigida a compuestos 6,6-dimetil morfolino; en donde es cierto, que R13 es halo, OH, OR15 o un grupo protector del ácido carboxílico, siendo R15 un grupo alifático, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo; por lo tanto frente a las enseñanzas de D1, el compuesto 3a es nuevo.

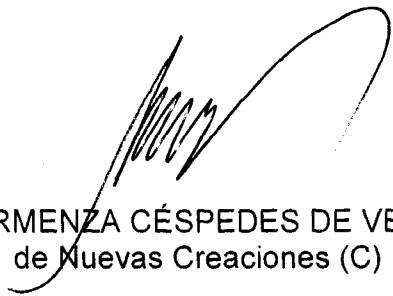
7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/68648	1 a 5, 6 a 11, 13, 14, 17 y 18	Novedad y Nivel Inventivo
D2	WO 00/09492	15 a 16	Nivel Inventivo

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 (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

16 NOV 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 3224

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202080