

343
336

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 00.0.31.252

Solicitud de patente titulada: "DERIVADOS DE PIPERAZINA UTILES COMO
ANTAGONISTAS DE CCR5"

Solicitante: SCHERING CORPORATION

**RESPUESTA AL OFICIO No. 5814 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 266,
DE FECHA 14 DE JULIO DE 2005, (EXAMEN DE FONDO).**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, según consta en el poder adjunto, me permito dar respuesta al auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- El Examinador objeta la claridad de la presente solicitud y cita el artículo 30 de la Decisión 486 y afirma:

R9 es R7, hidrógeno, fenilo, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH-NOR20, piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, -N(R20)CONR21R22, -NHCONH (cloro-(C₁-C₆) alquilo), -NHCONH ((C₃-C₁₀)-cicloalquilo (C₁-C₆) alquilo), -NHCO(C₁-C₆) alquilo, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁-C₆) alquilo)₂, -NHSO₂ (C₁-C₆) alquilo, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁-C₆) alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, -SR23, -SOR23, -SO₂R23, -SO₂NH(C₁-C₆) alquilo, -OSO₂ (C₁-C₆) alquilo, -OSO₂CF₃, hidroxil(C₁-C₆) alquilo, -CONR20R21, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁-C₆) alquilo, -CO₂R20, -Si(CH₃)₃ o -B(OC(CH₃)₂)₂.

R17 y R18 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆), o R17 y R18 conjuntamente son un grupo alquilenos C₂-C₅ y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono.

R20, R21 y R22 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo (C₁-C₆)

R23 es alquilo (C₁-C₆) o fenilo.

Con base en lo anterior, es evidente que el radical R2 está clara y completamente definido tanto en el Capítulo Descriptivo como en el Capítulo Reivindicatorio de la presente invención. Sin embargo, para superar la objeción del Examinador y evitar mayores dilaciones, me permito **MODIFICAR** las Reivindicaciones 1 y 7 así:

- (i) Reemplazando en la Reivindicación 1 la frase "R2 es R7, R8, R9-fenilo; R7, R8, R9-heteroarilo substituido de 6 miembros; R7, R8, R9-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido; R10, R11-heteroarilo substituido de 5 miembros; naftilo; fluórenlo; (...)", por la frase "R2 es R7-fenilo, R8-fenilo, R9-fenilo, R7-heteroarilo substituido de 6 miembros, R8-heteroarilo substituido de 6 miembros, R9-heteroarilo substituido de 6 miembros, R7-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido, R8-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido, R9-N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido, R10-heteroarilo substituido de 5 miembros, R11-heteroarilo substituido de 5 miembros, naftilo, fluorenilo, (...)."
- (ii) Reemplazando en la Reivindicación 7 la frase "El compuesto de la reivindicación 1, en el cual R2 es R7, R8, R9-fenilo; R7, R8, R9-piridilo o un óxido del mismo; o R7, R8, R9-, pirimidilo; por la frase "El compuesto de la reivindicación 1, en el cual R2 es R7-fenilo, R8-fenilo, R9-fenilo, R7-piridilo o un óxido del mismo, R8-piridilo o un óxido del mismo, R9-piridilo o un óxido del mismo, R7-pirimidilo, R8-pirimidilo o R9- pirimidilo."

En consecuencia, anexo un Capítulo Reivindicatorio modificado y el recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación de la solicitud en trámite.

c- En relación con el punto 1.a (ii), respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con el Examinador y amablemente le solicito especificar la(s) razón(es) por la(s) cual(es) él considera que la Reivindicación 10 no puede ser independiente. Es una práctica común y reconocida en el trámite de patentes, presentar reivindicaciones independientes que enumeran compuestos específicos, pero que a todas luces están relacionados con el concepto inventivo que se desea proteger. Aunque en este caso el inventor ha preferido presentar formulas estructurales en vez de citar los compuestos siguiendo la nomenclatura IUPAC, es muy claro que ambos formatos son igualmente válidos. Es evidente que la Reivindicación 10 revela compuestos específicos enmarcados dentro del concepto inventivo de la presente solicitud y que para ello se vale de un formato perfectamente aceptable como son las fórmulas estructurales.

2. a- El Examinador objeta las Reivindicaciones 12 a 24, ya que reclaman usos y estos “(...) no son objeto de patente de acuerdo a la legislación vigente.”

b- Para atender al comentario del Examinador, me permito **DESISTIR** de las Reivindicaciones 12 a la 24. Adicionalmente, me permito **DESISTIR** de la Reivindicación 25, cuya materia revelada será objeto de una solicitud divisional.

c- Finalmente, me permito **ADICIONAR** las Reivindicaciones 12 a 23, las cuales no constituyen ampliación alguna del concepto inventivo.

CAPITULO REIVINDICATORIO	
ANTERIOR	ACTUAL
Reivindicación 1.	MODIFICADA. Se modificó la descripción del radical R ² y del radical R ^{6a} .
Reivindicación 2.	Reivindicación 2.
Reivindicación 3.	Reivindicación 3.
Reivindicación 4.	Reivindicación 4.
Reivindicación 5.	Reivindicación 5.
Reivindicación 6.	Reivindicación 6.
Reivindicación 7.	MODIFICADA. Se modificó la descripción del radical R ² .
Reivindicación 8.	Reivindicación 8.
Reivindicación 9.	MODIFICADA. Se reemplazó el Radical R ⁶ por el radical R ^{6a} en la fórmula general. Se eliminaron de la tabla los compuestos no representados por esta nueva fórmula.
Reivindicación 10.	Reivindicación 10.
Reivindicación 11.	Reivindicación 11.

340
3/2/17



CAPITULO REIVINDICATORIO	
ANTERIOR	ACTUAL
Reivindicaciones 12 a 24.	<u>ELIMINADAS.</u>
	Reivindicación 12. <u>ADICIONADA.</u> No implica ampliación alguna del concepto inventivo, ya que revela composiciones que contienen: (a) el compuesto descrito en el ejemplo 5K en la presente invención, y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable. El ejemplo 5 es descrito en las páginas 54 a 62 del capítulo descriptivo. El ejemplo 5K es específicamente mencionado en la página 58.
	Reivindicaciones 13 a 16. <u>ADICIONADAS.</u> No representan ampliación alguna del concepto inventivo, ya que revelan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto representado por la fórmula II, de acuerdo a la Reivindicación 1, (b) uno o más antivirales u otros agentes útiles en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana, y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas Reivindicaciones están sustentadas en el capítulo descriptivo (último párrafo de la página 12; primer párrafo de la página 13; páginas 15 a 20).
	Reivindicaciones 17 a 23. <u>ADICIONADAS.</u> No representan ampliación alguna del concepto inventivo, ya que revelan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) el compuesto descrito en el ejemplo 5K en la presente invención, (b) uno o más antivirales u otros agentes útiles en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana, y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas Reivindicaciones están sustentadas en el capítulo descriptivo (último párrafo de la página 12; primer párrafo de la página 13; páginas 15 a 20).
Reivindicación 25.	<u>ELIMINADA.</u> La materia revelada en esta reivindicación será objeto de una solicitud divisional.
Reivindicación 26.	Reivindicación 24.
Reivindicación 27.	Reivindicación 25.

3. a- El Examinador objeta la novedad de la presente invención con los siguientes argumentos:

“La publicación WO 9805292 se refiere a compuestos derivados de piperidina de fórmula (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripción, son antagonistas muscarínicos. Se publican además composiciones farmacéuticas que los contienen.

La publicación WO 9806697 revela piperidinas 1,4-di sustituidas de fórmula (I) que son antagonistas muscarínicos, se mencionan sus métodos de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen.

341
JUL
F

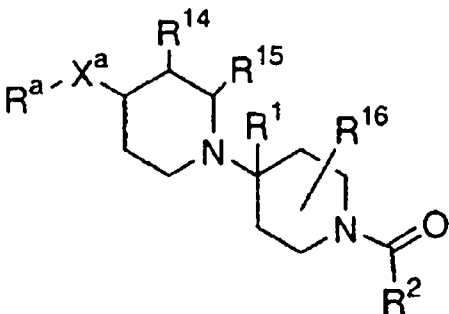
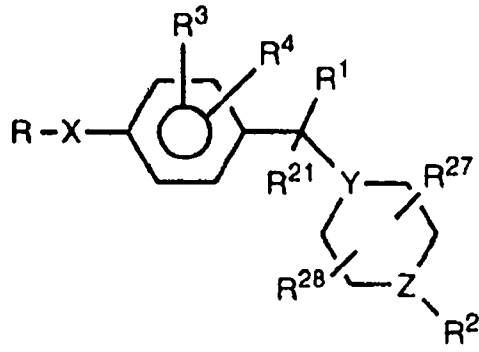
La publicación WO 9801425 revela piperidinas 1,4-di sustituidas de fórmula (I) que son antagonistas muscarínicos, se mencionan sus métodos de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Comparando elemento por elemento, los compuestos de la presente solicitud son iguales a los de las anterioridades citadas y pueden afectar la novedad de la presente solicitud.”

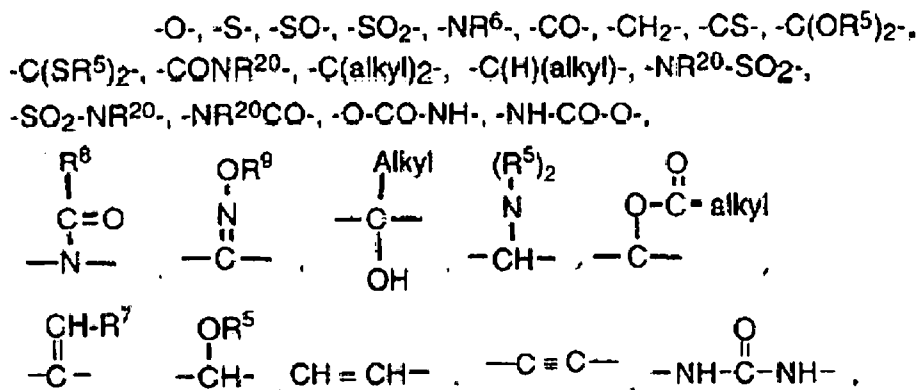
b- El Examinador concluye que los documentos WO9805292, WO9806697 y WO9801425, afectan la novedad de las Reivindicaciones 1 a 11 y 25 a 27.

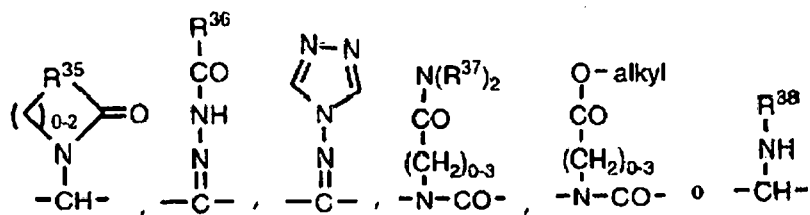
4. a- Respetuosamente, quiero manifestar mi desacuerdo con las objeciones del Examinador.

En primer lugar, los compuestos revelados por la presente invención y los compuestos revelados por el documento WO 9805292, **no son iguales**. Claramente, el motivo “X-R” de los compuestos revelados en el documento WO 9805292, no es igual al radical R^{6a} exhibido por los compuestos de la presente invención.

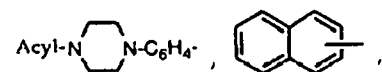
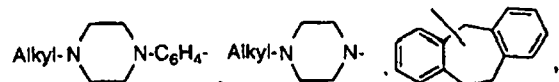
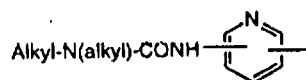
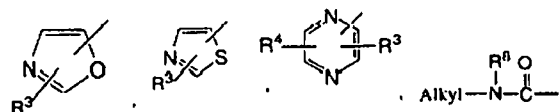
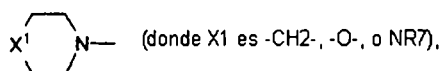
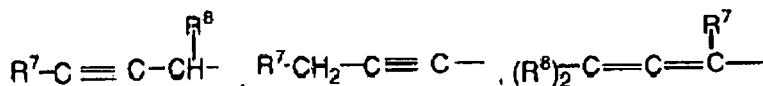
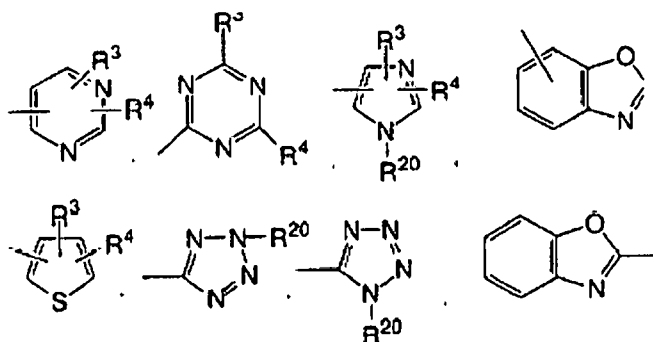
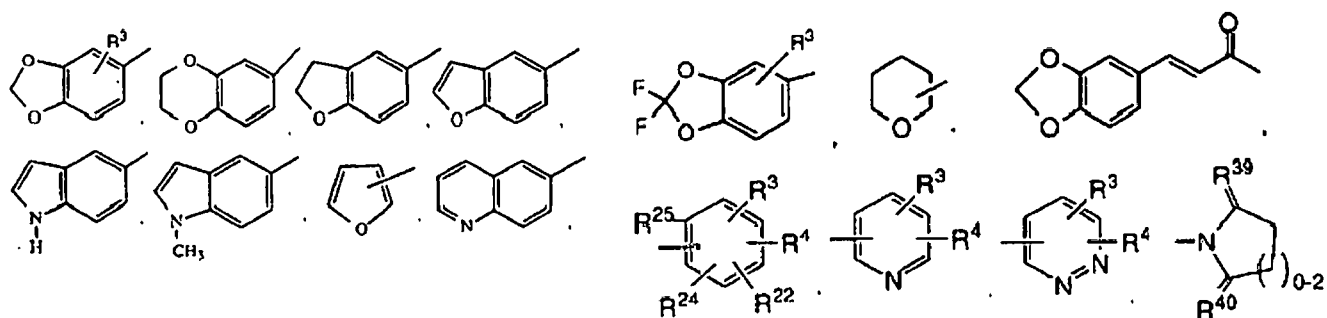
Presente invención	Documento WO 9805292
 II	

En el documento WO 9805292, “X” es:





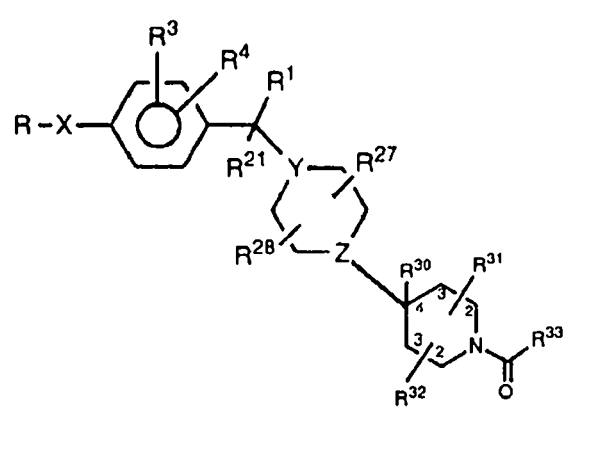
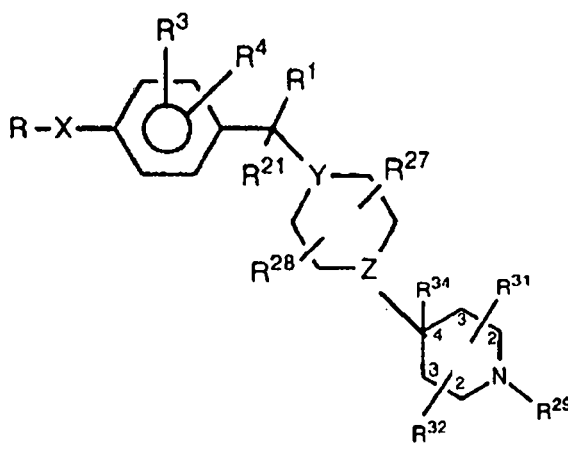
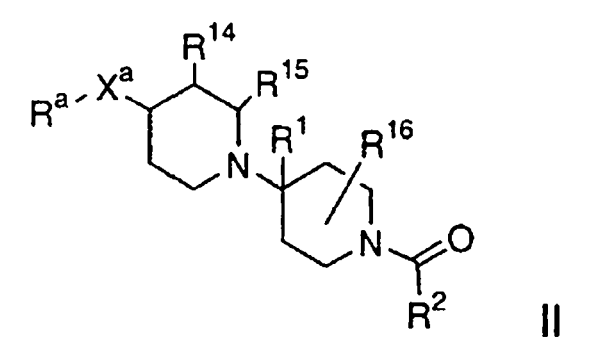
En el documento WO 9805292, "R" es:



hidrógeno, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido. Adicionalmente, cuando X es -CH₂-, R puede ser -OH; y, cuando X no es N, R puede ser también hidroximetil.

Por su parte, en la presente invención, R^a sólo puede ser R^{6a} -fenilo, R^{6a} -piridilo, R^{6a} -tiofenilo y, R^6 -naftilo. Dada la presencia del grupo "X-R"-fenilo en la fórmula estructural revelada por WO9805292, los compuestos de la presente invención que podrían tener leve semejanza estructural con aquellos revelados por WO 9805292, son los compuestos donde R^a es R^{6a} -fenilo. Sin embargo, teniendo en cuenta los posibles substituyentes del radical R^{6a} , es evidente que ninguno de los compuestos descritos por la presente invención, es igual a alguno de los compuestos descritos por la fórmula I de la anterioridad WO 9805292.

b- Adicionalmente, al reemplazar el radical R2 por sus posibles substituyentes en la fórmula I revelada por WO 9805292 ¿cómo podrían obtenerse compuestos iguales a los descritos por la fórmula II de la presente invención? Independientemente de cuál de los dos substituyentes revelados por WO 9805292 se usó, no es posible llegar a estructuras exactamente iguales a las descritas por la presente invención. Esto se ilustra claramente en la tabla que aparece a continuación:

Documento WO 9805292	
	
Presente Invención	
	R2 como fue descrito arriba en 1(b). Es importante mencionar también que cuando los substituyentes en R2 son fenilo o heteroaril de 6 miembros, ellos deben estar al menos, disubstituidos (esto es, R7 y R8 no pueden ser H). Por su parte, cuando los substituyentes en R2 son heteroaril de 5 miembros, estos grupos deben tener al menos una substitución diferente de H.

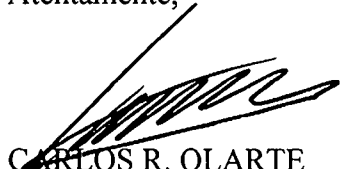
344
357

Algo muy importante a considerar es que el documento WO 9805292 no hace referencia alguna a la actividad CCR5. Por tanto, una persona medianamente versada en la materia no encontraría en dicha anterioridad, la más mínima motivación científica o técnica que le llevara a modificarla con el propósito de llegar a los compuestos revelados por la presente invención, los cuales tienen una utilidad completamente diferente.

d- Respecto a las anterioridades WO 9806697 y WO 9801425, del análisis detallado de las mismas se pudo advertir que involuntaria e inadvertidamente, la presente invención tenía un único solapamiento con lo revelado en dichas anterioridades, cuando X^a (en la presente invención) era O u N, R^a era R^{6a} -fenilo y R^{6a} era R^{12} -fenilo. Este solapamiento es completamente superado al eliminar el sustituyente R^{12} -fenilo, de entre los posibles sustituyentes de R^{6a} . Por tanto, me permito **MODIFICAR** la Reivindicación 1, de modo que el sustituyente R^{12} -fenilo es eliminado de la lista de los posibles sustituyentes de R^{6a} .

5. De acuerdo con lo anteriormente sustentado, le solicito al Examinador reevaluar su posición y proceder a estudiar el nivel inventivo de la presente invención, ya que como lo he demostrado, la presente solicitud sí es novedosa.

Atentamente,



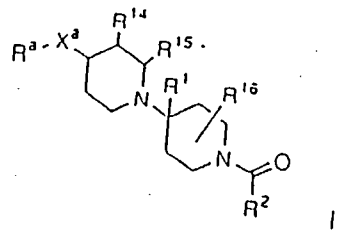
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos Capítulo Reivindicatorio Modificado
 Recibo de pago
 Nuevo poder

345-1b
 182

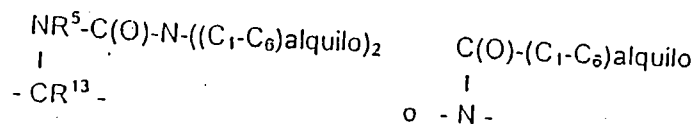
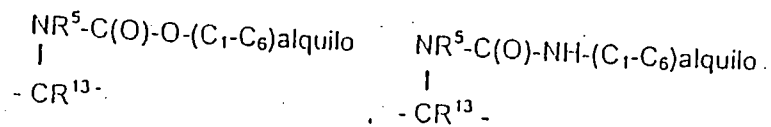
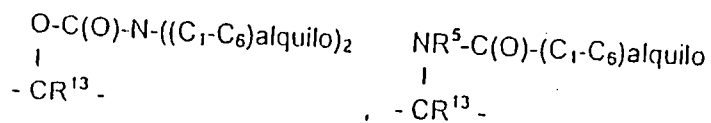
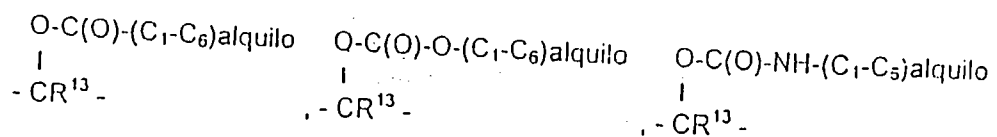
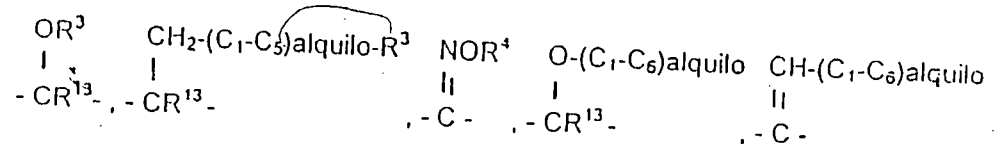
CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural II



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

(1) X^a es $-C(R^{13})_2-$, $-C(R^{13})(R^{19})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-N((C_1-C_6)\text{alquilo})-$,

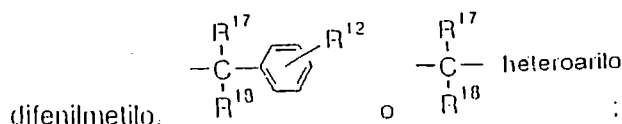


346 88

R^a es R^{6a} -fenilo, R^{6a} -piridilo, R^{6a} -tiofenilo o R^6 -naftilo;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_2-C_6 .

R^2 es, R^7 -fenilo, R^8 -fenilo, R^9 -fenilo, R^7 -heteroarilo sustituido de 6 miembros, R^8 -heteroarilo sustituido de 6 miembros, R^9 -heteroarilo sustituido de 6 miembros, R^7 -N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituido, R^8 -N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituido, R^9 -N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituido, R^{10} -heteroarilo sustituido de 5 miembros, R^{11} -heteroarilo sustituido de 5 miembros, naftilo, fluórenilo,



R^3 es R^{10} -fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o tiazolilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fluor- C_1-C_6 alquilo, ciclopropilmetilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2-O-(C_1-C_6)$ alquilo, $-CH_2C(O)-O-(C_1-C_6)$ alquilo, $-CH_2C(O)-NH_2$, $-CH_2C(O)-NH(C_1-C_6)$ alquilo o $-CH_2C(O)-N((C_1-C_6)$ alquilo) $_2$;

R^5 y R^{11} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) -alquilo;

R^{6a} representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, CF_3O- , $-CN$, $-CF_3SO_2-$,

$-NHCOCF_3$, heteroarilo de 5 miembros y , donde X es $-O-$, $-NH-$ o $-N(CH_3)-$;

R^6 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en R^{6a} y CH_3SO_2- ;

R^7 y R^8 están independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C_1-C_6) alquilo, halógeno, $-NR^{20}R^{21}$, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-O$ -acilo, y $-OCF_3$;

R^9 es R^7 , hidrógeno, fenilo, $-NO_2$, $-CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CHO$, $-CH=NOR^{20}$, piridilo, N-óxido piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, $-N(R^{20})CONR^{21}R^{22}$, $-NHCONH$ (cloro- (C_1-C_6) alquilo), $-NHCONH((C_3-C_{10})$ cicloalquilo- (C_1-C_6) alquilo), $-NHCO(C_1-C_6)$ alquilo, $-NHCOCF_3$, $-NHSO_2N((C_1-C_6)$ alquilo) $_2$, $-NHSO_2(C_1-C_6)-$

347 *ac*
34

alquilo, $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, $-\text{SR}^{23}$, $-\text{SOR}^{23}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{23}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{OSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, hidroxil $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo}$, $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3)_2$, $-\text{OCONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ o $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$;

R^{10} es $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{NH}_2$ o $\text{R}^{12}\text{-fenilo}$;

R^{12} representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxi}$ y halógeno;

R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$;

R^{17} y R^{18} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o R^{17} y R^{18} conjuntamente son un grupo alquilenil $\text{C}_2\text{-C}_5$ y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono;

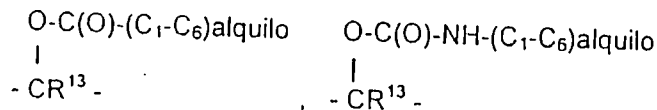
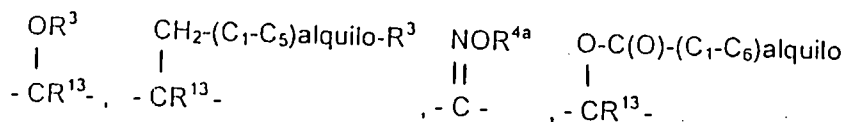
R^{19} es $\text{R}^6\text{-fenilo}$, $\text{R}^6\text{-heteroarilo}$, $\text{R}^6\text{-naftilo}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{cicloalquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ o $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxi}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$;

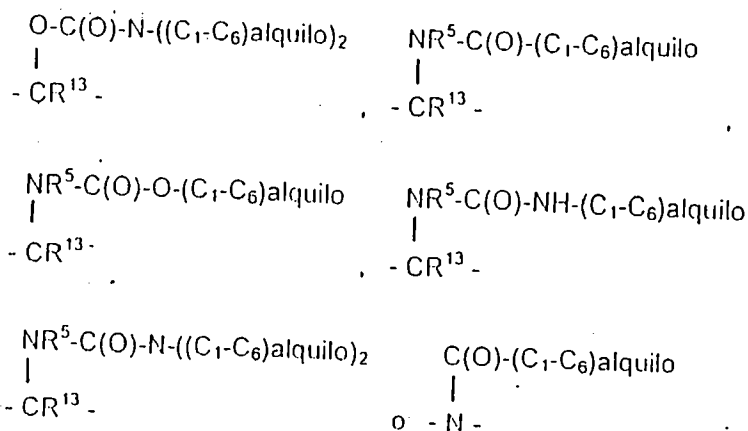
R^{20} , R^{21} y R^{22} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

R^{23} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o fenilo; o

(2):

X^a es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo})-$,



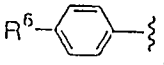
34813
31F

R^a es R^{6b} -fenilo, R^{6b} -piridilo o R^{6b} -tiofenilo;

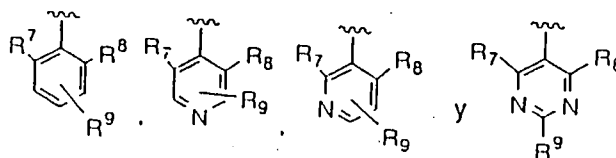
R^{4a} es flúor- C_1-C_6 alquilo, ciclopropilmetilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo})_2$;

R^{6b} es CH_3SO_2- ; y

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^5, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}$ y R^{19} son como se han definido en (1).

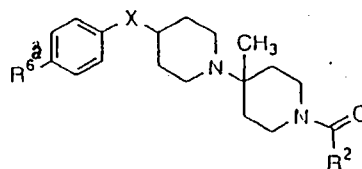
2. El compuesto de la reivindicación 1 en el cual R^a es R^6 -
3. El compuesto de la reivindicación 1, fórmula II(1), en el cual X^a es $-\text{CHOR}^3$, $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$ o $-\text{C}(=\text{NOR}^4)$.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el cual R^3 es piridilo, R^4 es alquilo (C_1-C_6), o R^{13} es hidrógeno y R^{19} es R^6 -fenilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, fórmula II(2), en el cual X^a es $-\text{CHOR}^3$, $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$ o $-\text{C}(=\text{NOR}^{4a})$.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el cual R^3 es piridilo, R^{4a} es ciclopropilmetilo o trifluoretilo, o R^{13} es hidrógeno y R^{19} es R^6 -fenilo.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^2 es R^7 -fenilo, R^8 -fenilo, R^9 -fenilo, R^7 -piridilo o un óxido del mismo, R^8 -piridilo o un óxido del mismo, R^9 -piridilo o un óxido del mismo, R^7 -pirimidilo, R^8 -pirimidilo o R^9 -pirimidilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el cual R^2 está seleccionado del grupo que consiste en



donde R^7 y R^8 están seleccionados del grupo que consiste en (C_1-C_6) alquilo, halógeno, y $-NH_2$, y R^9 es hidrógeno.

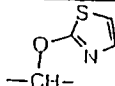
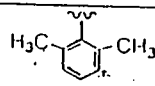
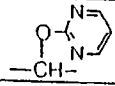
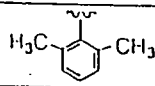
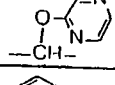
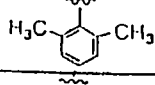
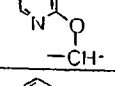
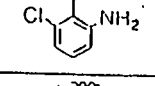
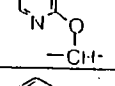
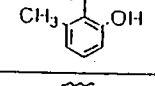
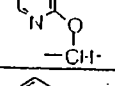
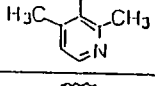
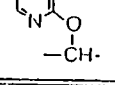
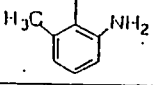
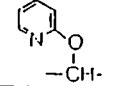
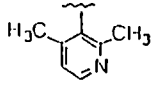
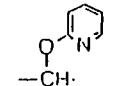
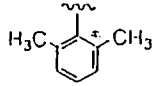
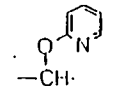
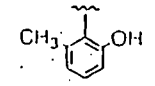
9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en los que están representados por la fórmula



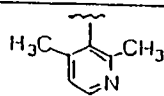
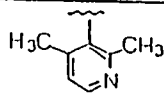
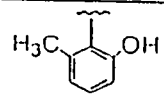
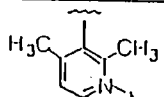
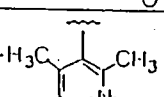
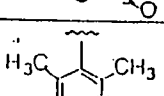
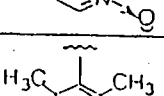
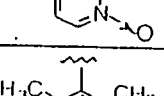
en la cual R^{6a} , X y R^2 son tal como se definen en la tabla siguiente:

R^{6a}	X	R^2
Br	$\begin{array}{c} OCH_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCOCH_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCOOCH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCONHCH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br		
Br	$\begin{array}{c} OCOOCH_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCOCH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCO(CH_2)_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	
Br	$\begin{array}{c} OCONHCH_2CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$	

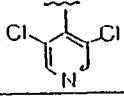
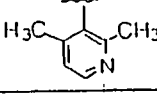
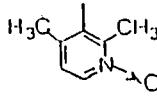
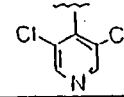
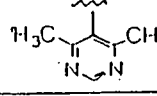
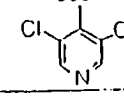
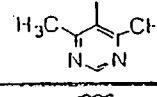
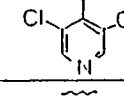
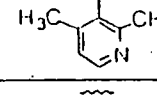
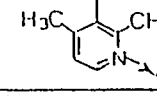
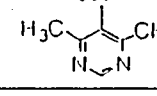
350
19
5A

Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
F ₃ C-		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		

351 ~~56~~
JH

F ₃ CO-		
Br		
Br		
F ₃ CO-		
Br		
Br		
F ₃ C-		
F ₃ CO-		

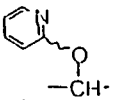
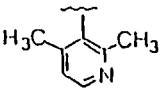
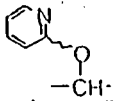
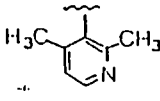
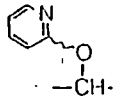
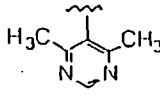
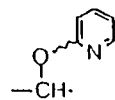
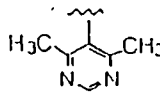
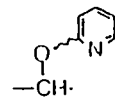
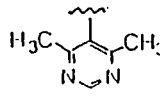
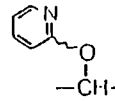
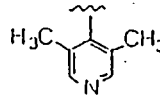
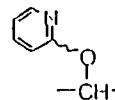
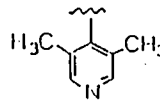
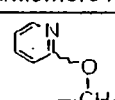
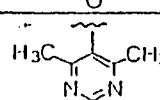
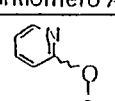
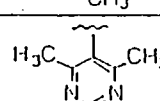
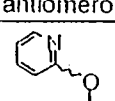
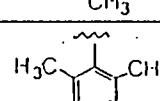
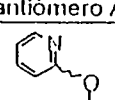
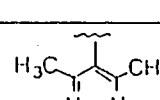
35217
349

F ₃ CO-		
Cl		
Cl		
Cl		
Cl		
Br		
F ₃ C-		
F ₃ C-		
F		
F		
F		

35318
760

Cl		
F		
Br		
Br		
Br		
Br		
F3C-		
F3C-		
F3C-		
F		
Br		
Br		

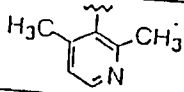
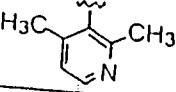
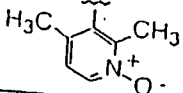
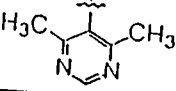
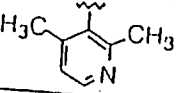
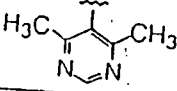
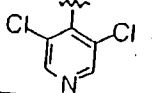
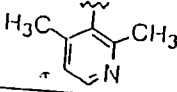
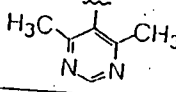
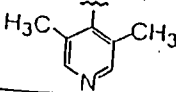
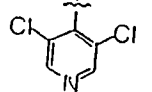
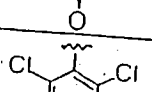
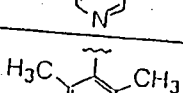
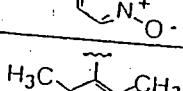
3547
JBT

Br	 Enantiómero A	
Br	 Enantiómero B	
Br	 Enantiómero B	
F ₃ CO-	 Enantiómero A	
F ₃ CO-	 Enantiómero B	
F ₃ CO-	 Enantiómero A	
F ₃ CO-	 Enantiómero A	
F ₃ CO-	 Enantiómero A	
F ₃ CO-	 Enantiómero B	
Cl	 Enantiómero A	
Cl	 Enantiómero A	

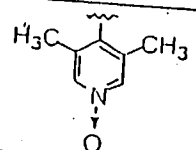
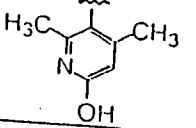
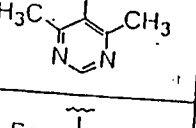
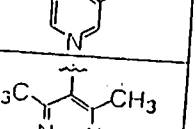
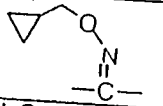
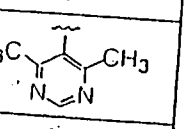
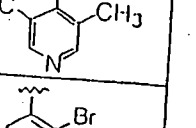
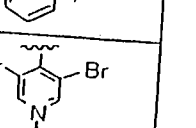
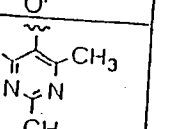
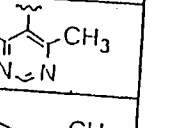
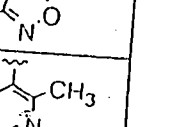
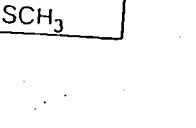
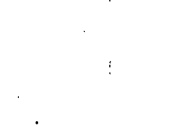
355
767

Cl	 Enantiómero B	
Cl	 Enantiómero B	
F ₃ CO-	 Enantiómero B	
Br	 Isómero Z	
Br	 Isómero E	
Br	 Mezcla E/Z	
Br	 Mezcla E/Z	
Br	 CH ₃ CH ₂ O	
Br	 Isómero E	
Br	 Isómero E	
Br	 H ₃ CO	
Br	 H ₃ CO	
Br	 CH ₃ CH ₂ O	

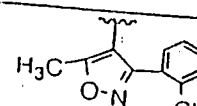
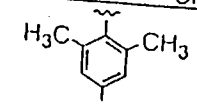
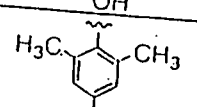
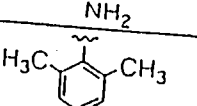
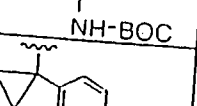
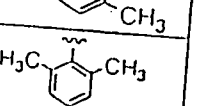
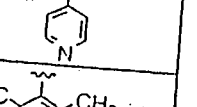
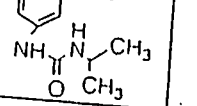
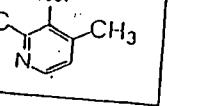
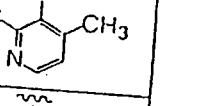
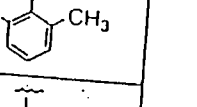
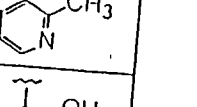
356⁹⁸
765

Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{OCH}_2\text{CH}_3-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	

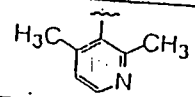
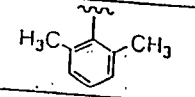
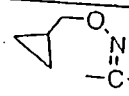
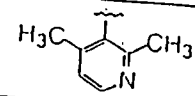
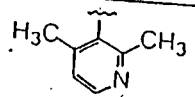
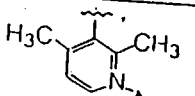
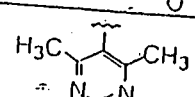
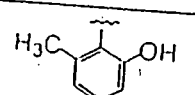
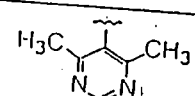
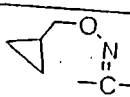
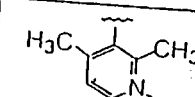
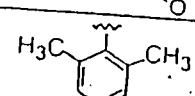
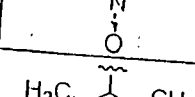
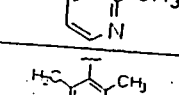
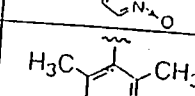
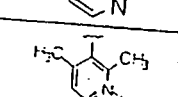
357²²
364

Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{H}_3\text{C})-\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$	
Br		
Br	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{H}_3\text{C})-\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-$	

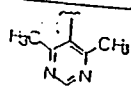
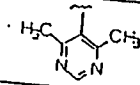
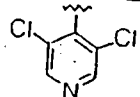
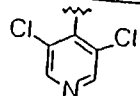
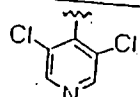
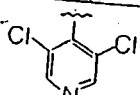
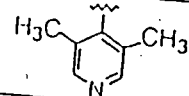
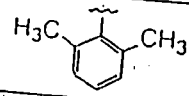
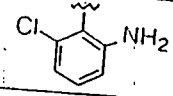
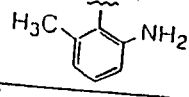
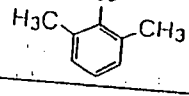
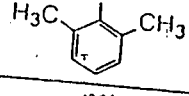
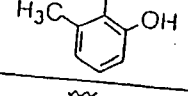
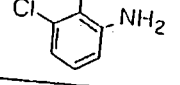
358

Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$ Isómero Z	
F ₃ CO-	$\text{H}_3\text{CO}-\text{N}=\text{C}-$ Isómero E	
Br	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	

359
766

Br	$\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br	$\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Br		
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{F}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{F}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{F}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$	$\text{F}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{CO}-$		
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
$\text{F}_3\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	

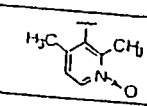
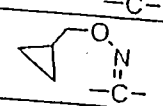
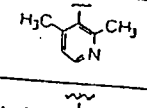
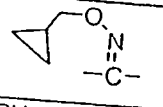
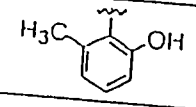
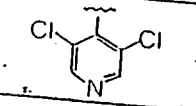
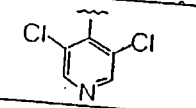
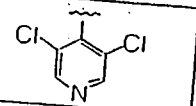
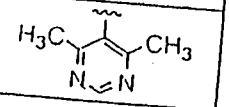
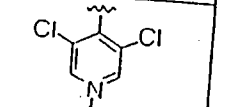
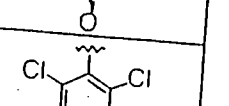
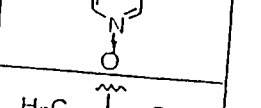
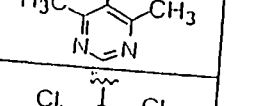
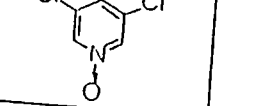
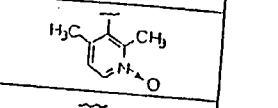
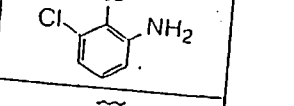
360
367

Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
Cl	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$ Isómero E	

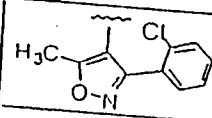
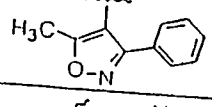
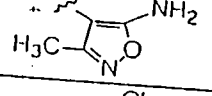
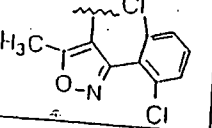
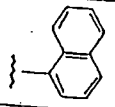
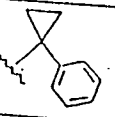
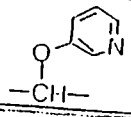
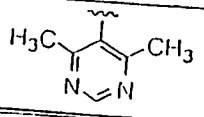
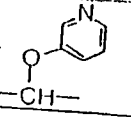
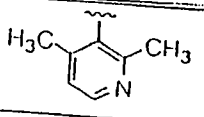
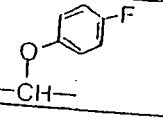
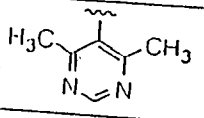
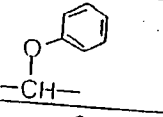
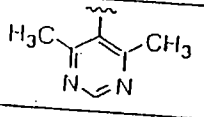
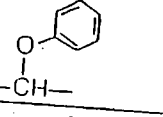
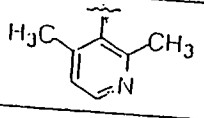
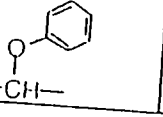
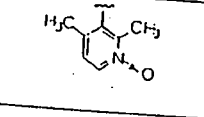
3617
16

F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-		
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$ Isómero E	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ C-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	
F ₃ CO-	$\text{CH}_3\text{O}-\text{N}=\text{C}-$ Isómero E	
F ₃ CO-	$\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{N}=\text{C}-$	

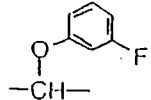
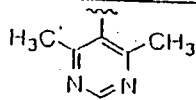
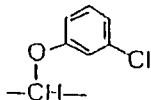
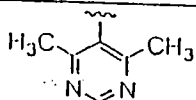
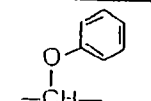
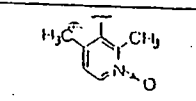
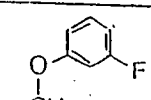
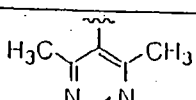
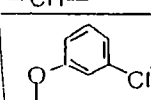
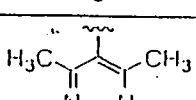
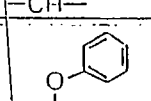
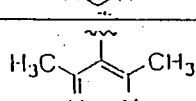
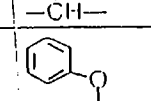
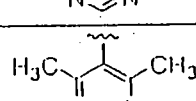
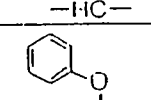
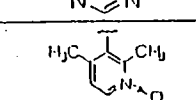
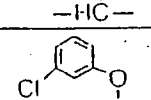
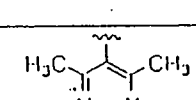
362
764

F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ O- N -C-	
F ₃ CO-	 N -C-	
F ₃ CO-	 N -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ O- N -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ O- N -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ O- N -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ O- N -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ O- N -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ O- N -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ O- N -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ O- N -C-	
F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ O- N -C-	
Br	CH ₃ O- N -C-	
F ₃ C-	CH ₃ CH ₂ O- N -C-	

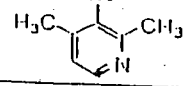
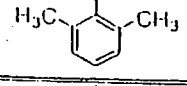
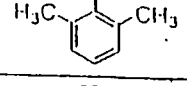
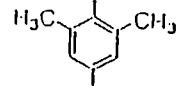
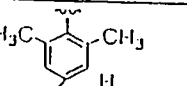
363²⁸
370

Br	-CH ₂ -	
Br	-CH ₂ -	
Br	-CH ₂ -	
Br	-CH ₂ -	
Br	-CH ₂ -	
Br	-CH ₂ -	
Br		
Br		
Br		
F		
F		
F		

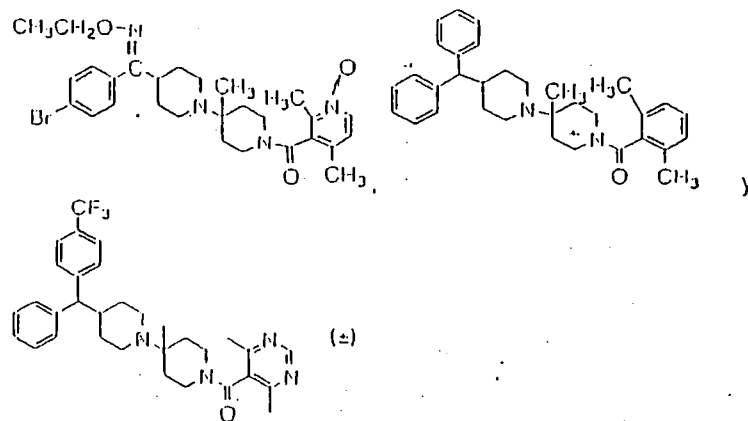
364
-571

Br		
Cl		
F ₃ C-		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		
F ₃ C-		
F ₃ CO-		
F ₃ CO-		
F ₃ C-		

365

H			
F ₃ CO-			
F ₃ CO-			Enantiómero II
F ₃ CO-			Enantiómero II
F ₃ CO-			Enantiómero II

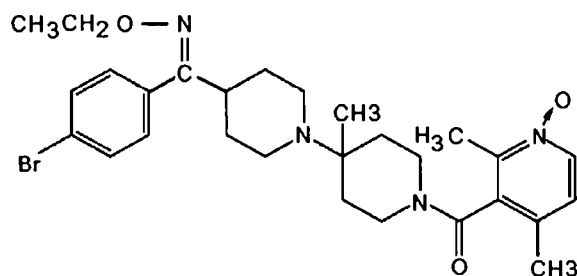
10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



11. Una composición farmacéutica para el tratamiento del ~~Virus de~~
~~Immunodeficiencia Humana~~, rechazo de trasplante de órganos sólidos,
 enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad
 inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias, esclerosis

366
E1
275

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula estructural:



y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula II, de acuerdo a la Reivindicación 1, en combinación con uno o más antivirales u otros agentes útiles en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

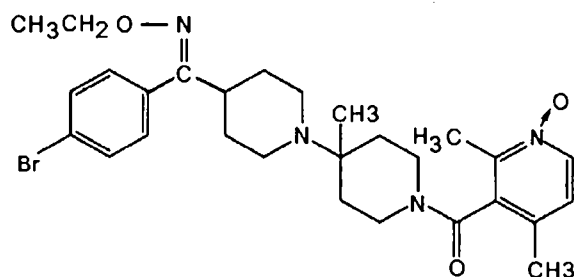
14. La composición de la Reivindicación 13, en donde uno o mas agentes antivirales son seleccionados entre el grupo conformado por inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos e inhibidores de proteasa, y en donde los otros agentes útiles en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana son seleccionados entre el grupo conformado por hidroxiaurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y proyecto Yisum # 11607.

15. La composición de la reivindicación 14, en donde los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos son seleccionados entre el grupo conformado por zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, dipivoxilo de adefovir, lobucavir, BCH-10652, emtricitabina, beta-L-FD4, DAPD, (-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano y lodenosina; los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos son seleccionados entre el grupo conformado por nevirapina, delavirdina, efavirenz, PNU-142721, AG-1549, 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil) metil-1H-imidazol-2-ilmetil carbonato, (1- (etoxi-metil) -5- (1-metiletil) -6- (fenilmetil) - (2,4(1H,3H) - pirimidinadiona) y (+)-calanolida A y B; y los inhibidores de proteasa son seleccionados entre el grupo conformado por saquinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lasinavir, DMP-450, BMS-2322623, ABT-378 y AG-1549.

367
-
374

16. La composición de la reivindicación 14, en donde los agentes antivirales son seleccionados entre el grupo conformado por ritonavir, emtricitabina, efavirenz y BMS-2322623.

17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula estructural:



en combinación con uno o más antivirales u otros agentes útiles en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. La composición de la reivindicación 17, en donde uno o mas agentes antivirales son seleccionados entre el grupo conformado por inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos e inhibidores de proteasa, y en donde los otros agentes útiles en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana son seleccionados entre el grupo conformado por hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y proyecto Yisum # 11607.

19. La composición de la reivindicación 18, en donde los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos son seleccionados entre el grupo conformado por zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, dipivoxilo de adefovir, lobucavir, BCH-10652, emtricitabina, beta-L-FD4, DAPD, (-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano y lodenosina; los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos son seleccionados entre el grupo conformado por nevirapina, delavirdina, efavirenz, PNU-142721, AG-1549, 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil) metil-1H-imidazol-2-ilmetil carbonato, (1- (etoxi-metil) -5- (1-metiletil) -6- (fenilmetil) - (2,4(1H,3H) - pirimidinadiona) y (+)-calanolida A y B; y los inhibidores de proteasa son seleccionados entre el grupo conformado por saquinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lasinavir, DMP-450, BMS-2322623, ABT-378 y AG-1549.

368
457
777

20. La composición de la reivindicación 19, en donde el agente antiviral es ritonavir.

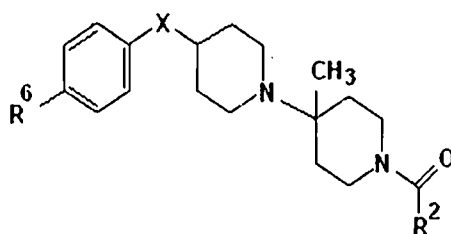
21. La composición de la reivindicación 19, en donde el agente antiviral es emtricitabina.

22. La composición de la reivindicación 19, en donde el agente antiviral es efavirenz.

23. La composición de la reivindicación 19, en donde el agente antiviral es BMS-2322623.

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula II, de acuerdo a la reivindicación 1, donde dicha composición es una crema.

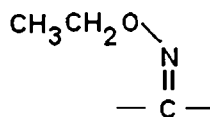
25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, donde el compuesto activo es,



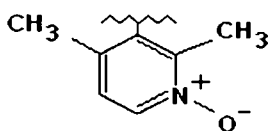
donde, R^6 es,

Br

X es,



y R^2 es,



726-
369

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 70,402
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32743733	12/09/2005	3,647,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguertie La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey,
Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H.
Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

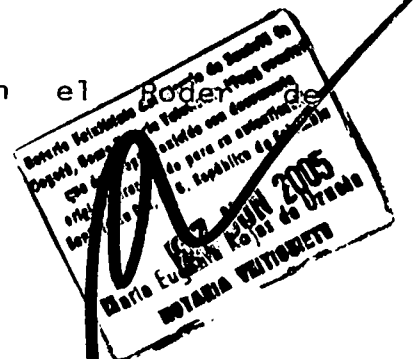
Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando
las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de
Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el
representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo, para
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



371 386 348

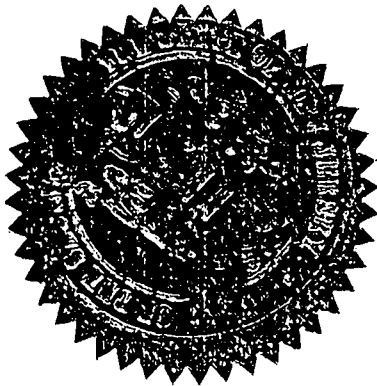
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

34
372

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

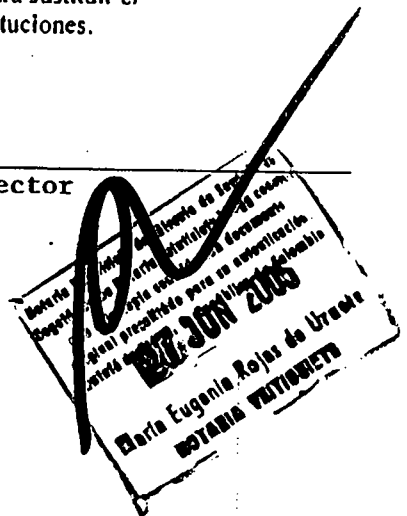
Signature/Firma:


Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad, País: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION**

3. That **SCHERING CORPORATION** having its principal place of business located in **2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.** is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

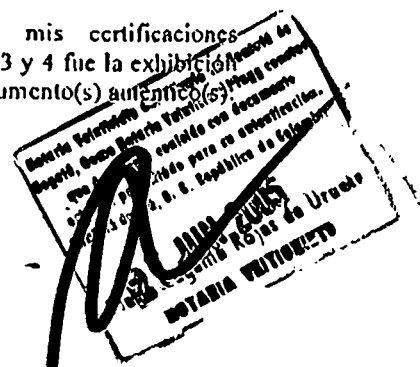
4. Que

con sede principal ubicada en

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A. está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



PUBLIC (Signature):

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

374
5/1

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

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 31252, realizado según el artículo 48 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 110-145
- . Ejemplos: folios 145-217
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: 352-375
- . Se reivindica prioridad presentada en Estados Unidos, el 04.05.99, bajo el número 09/305187

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 25 de la presente solicitud, se refiere a derivados de piperidina o sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyos sustituyentes se revelan en la descripción y que son antagonistas de CCR5; dichos compuestos son útiles en el tratamiento de VIH, trasplante de órganos. Finalmente se revelan combinaciones de los compuestos de la presente solicitud con agentes antivirales para el tratamiento del VIH

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/495

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la Decisión 486 establece que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de claridad, de acuerdo con el art. 30 de la Decisión 486.

Evaluación de la unidad de invención

El Art. 25 de la decisión 486 dice *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo"*

De acuerdo a lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención, contemplado en el art. 25 de la Decisión 486.

375
HT

Es una invención

El objeto de la presente solicitud sí puede ser considerado una invención, de acuerdo al art. 15 de la Decisión 486.

Excepciones a la patentabilidad

El contenido de las reivindicaciones 1 a 25 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del art. 20 de la Decisión 486.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 04.05.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9805292	"Antagonistas muscarínicos"	12.02.98
2	WO 9806697	"Antagonistas de éter muscarínicos"	19.02.98
3	WO 9801425	"Piperidinas 1,4-disustituídas como agonistas muscarínicos"	15.01.98

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

Teniendo en cuenta la respuesta del solicitante, el nuevo capítulo reivindicatorio presentado y en cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 establece *"una invención se considerará nueva cuando no está comprendida dentro del estado de la técnica"*

Se realizó el estudio de novedad y comparando elemento por elemento de la presente solicitud, no se encontraron compuestos iguales a las de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1^a a 27^a cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el art. 16 de la decisión 486.

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

El estado de la técnica revela compuestos con actividad antagonista CCR5, pero no los compuestos inhibidores de CCR5 de la presente solicitud que tienen una estructura diferente, los cuales constituyen una solución inesperada y nada obvia para una persona versada en la materia respecto a esta clase de compuestos.

En conclusión, los compuestos de las reivindicaciones 1 a 25 de la presente solicitud cumplen con el requisito de nivel inventivo, según el art. 18 de la decisión 486.

Evaluación de la aplicación industrial

El art. 19 de la Decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido en la industria"*

De acuerdo a lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial, de acuerdo con el art. 19 de la Decisión 486.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **CONCEDER** el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1-25 (folios 352-375) de la presente solicitud.

CONCEPTO TÉCNICO Número 1729	Jefe de la División Nuevas creaciones	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--	--



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 30532

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. N° 00-31252

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia con el número 0031252 del día 02 de mayo del 2000, se solicitó conceder patente para la invención contenida en el expediente de la referencia.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado observaciones.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 324 a 342 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante, mediante escrito radicado bajo el número 00031252 00000005 del 28 de septiembre del 2005, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentando nuevos folios 352 a 375, con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El capítulo en mención se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes "...para las invenciones sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones 1 a 25 contenidas en los folios 352 a 375, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio solicitado.

RESUELVE:

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 3820840
Fax: 382 26 95. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

30532

378



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 30532

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. N° 00-31252

ARTICULO PRIMERO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

" DERIVADOS DE PIPERAZINA UTILES COMO ANTAGONISTAS DE CCR5 "

Clasificación IPC: A 61 K 31/495.

Reivindicación(es): 1 a 25

Folio(s): 352 a 375.

Titular(es): SCHERING CORPORATION.

Domicilio(s): Kenilworth, New Jersey, Estados Unidos de América.

Inventor(es): Bahige M. Baroudy, Hubert B. Josien, Brian A. McKittrick, Bernard R. Neustadt, Ruu Steensma, Susan F. Vice, John W. Clader, Stuart W. McCormbie, Michael W. Miller, Anandan Palani, Jayaram R. Tagat y Mark A. Laughlin.

Prioridad N° 09/305,187 **Fecha:** 04 de mayo de 1999 **País:** US.

Vigente desde: 02 de mayo del 2000 **Hasta:** 02 de mayo del 2020

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Carlos

379



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 30532

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. N° 00-31252

Olarte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Schering Corporation., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

22 NOV. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Doctor

CARLOS OLARTE

Calle 100 N° 8 A - 37 Piso 10.
World Trade Center Torre A.
Bogotá, D.C.

202021