

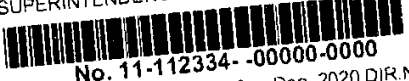
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-112334-00000-0000
Fecha: 2011-09-01 11:56:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

54. TÍTULO _____
SAL DE SODIO DE ACIDO 5-CICLOPROPIL-2-{[2-(2,6-
DIFLUOROFENIL)PIRIMIDIN-5IL]AMINO}BENZOICO COMO INHIBIDOR
DE DHODH

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
ALMIRALL, S.A.

DOMICILIO _____
BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-112334-00000-0000

Fecha: 2011-09-01 11:56:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTÉ
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ALMIRAL, S.A.**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda del General Mitre 151,
08022 Barcelona,
España

Domicilio: Barcelona,
España

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: **Bogotá, Colombia.**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número **35.456.344** T.P **23.555**

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Nuria GARCIA GONZALEZ**
c/o Laurea Miro, 408-410,
E-08980 Sant Feliu de Llobregat,
Barcelona,
España

2. **Francesc CARRERA CARRERA**
c/o Laurea Miro, 408-410,
E-08980 Sant Feliu de Llobregat,
Barcelona,
España

3. **Montserrat JULIA JANE**
c/o Laurea Miro, 408-410,
E-08980 Sant Feliu de Llobregat,
Barcelona,
España

4. **Laurent DEBETHUNE**
c/o Laurea Miro, 408-410,
E-08980 Sant Feliu de Llobregat,
Barcelona,
España

5. **Xavier SERRA MASIA**
c/o Laurea Miro, 408-410,
E-08980 Sant Feliu de Llobregat,
Barcelona,
España

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/001548 Fecha: 11 de marzo de 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/102824 A3 Fecha: 16 de septiembre de 2010

6

Título (54)

SAL DE SODIO DE ÁCIDO 5-CICLOPROPIL-2-([2-(2,6-DIFLUOROFENIL)PIRIMIDIN-5-IL]AMINO)BENZOICO COMO INHIBIDOR DE DHODH

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 213/074

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>EP</u>	<u>13 de marzo de 2009</u>	<u>09382033.0</u>

9 Comprobante de pago No.: 11-0081488 Fecha: 22 de agosto de 2011

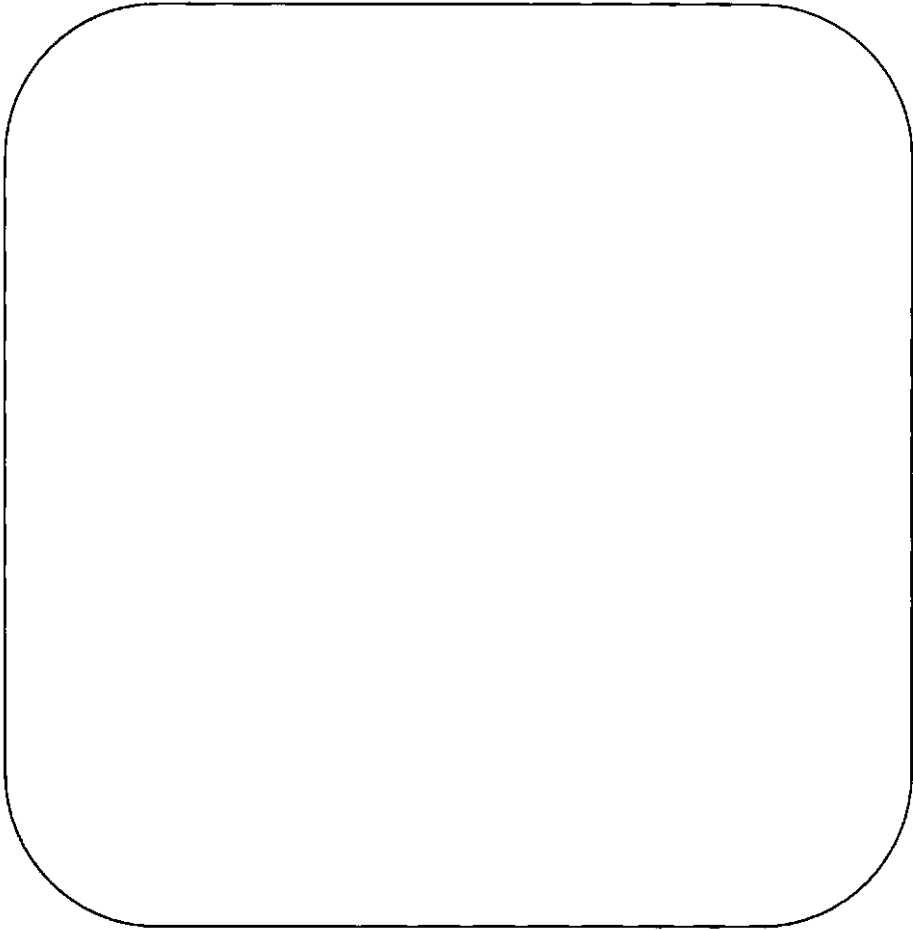
10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de la sociedad **ALMIRALL, S.A.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/102824 A3.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/102824 A3

Descripción:

Páginas 20 en español

Reivindicaciones: Número (s) 9

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

Notaría
Sexta

6

DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

COPIA NUMERO 21

DE LA ESCRITURA NUMERO: 2518
FECHA: 13/Mayo/2010

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 2518
 DOS MIL QUINIENTOS DIECIOCHO
 DE FECHA: TRECE (13) DE MAYO
 DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010)
 OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO

DE BOGOTA D.C.

CLASE DE ACTO O CONTRATO: PODER ESPECIAL

DE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3

A : LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ C.C. 35.456.344

NIDIA OSORIO LÓPEZ C.C. 39.787.682

OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA C.C. 79.524.634

EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY C.C. 52.006.265

JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO QUINTERO -
 ARTURO Notaria sexta (6a.) de éste círculo notarial, se

otorgó la presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos:

COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:-----

ESTIPULACIONES: -----

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que **ALMIRALL, S.A.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de España, domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **ALMIRALL, S.A.**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número



39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Octubre de 2009** -----

25421

CVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA



REPRESENTACION

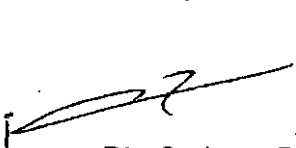
ALMIRALL, S.A., domiciliado en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España

Por el presente nombramos a CVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

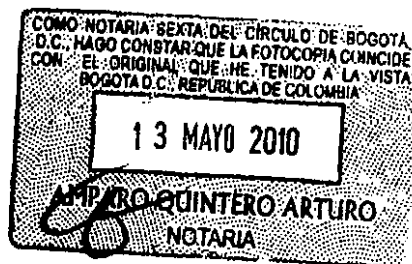
CVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado en Barcelona. - 2 OCT. 2009


Pío Orviz
Apoderados


Pedro Berga





LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE: -----

Que reputo legítimas y auténticas, las firmas y rúbricas que anteceden, de DON PIO ORVIZ DIAZ y DON PEDRO BERGA MARTI, por ser de mí conocidas, puestas en este documento, en su condición de apoderados de la entidad mercantil "ALMIRALL, S.A." en uso de los poderes que dicha Sociedad les tienen conferidos, los cuales están debidamente inscritos en el Registro Mercantil de Barcelona. -----

Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta en la que ha quedado debidamente acreditada la representación de dichos señores en nombre de la Sociedad, de esta misma fecha y protocolo, número 1544.

Anotado en mi Libro Indicador del año 2.009 (Sección Segunda). Asiento 880.-----

En Barcelona, a 2 OCT. 2009



EL SIGNO, FIRMA Y RÚBRICA DEL NOTARIO QUE OPERA EN ESTE FOLIO, HA SIDO APOSTILLADO Y ANOTADO EN EL LIBRO 54881/2009, EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA.-----

901525858



A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País **ESPAÑA**-----
- El presente documento público -----
2. ha sido firmado por **DON SALVADOR CARBALLO CASADO** -----
3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de don Pío Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de --- representación, en representación de **ALMIRALL, S.A.**, conforme - Acta, número 1544/2009, de fecha 2 de octubre de 2009. -----
4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
BARCELONA-----

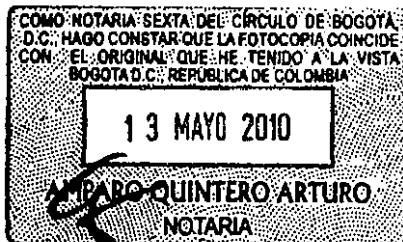
CERTIFICADO

5. en **BARCELONA**-----
6. el día 13 de octubre de 2009-----
7. por **DON JOSÉ ALBERTO MARÍN SÁNCHEZ**, Vicedecano de la Junta ----
Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.-----
8. bajo el número: -54881/2009-----
9. Sello/timbre: -----
10. Firma: -----



[Handwritten signature]

José Alberto Marín Sánchez
Vicedecano





01



* 9 1 8 9 9 9 3 7 *

9

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010 HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 1 de 3

* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL *
* DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE *
* CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO *
* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2899. *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

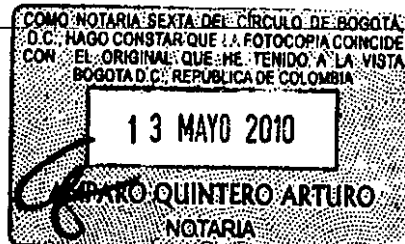
CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTA FE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTA FE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA). -.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU



NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO. 1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO. 1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO. 2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO. 2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO. 3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO. 3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO. 4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO. 4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO. 4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO. 4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO. 4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO. 4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO. 5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO. 5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO. 5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO. 5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO. 6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO. 6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO. 6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

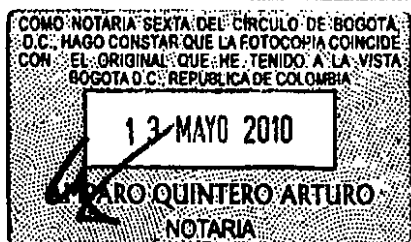
E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL





01



* 9 1 8 9 9 9 3 8 *

10

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010

HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 2 de 3

MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

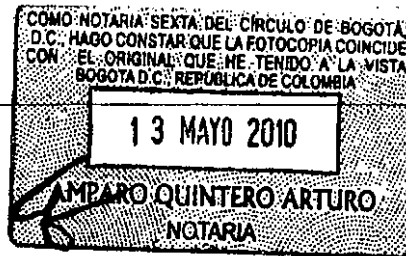
QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **



QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE
DIRECTOR

IDENTIFICACION

GALLON GIRALDO CARLOS C.C. 000000019066425
QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE
REVISOR FISCAL

IDENTIFICACION

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

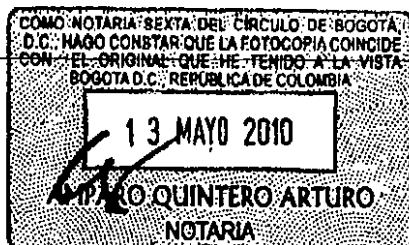
C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABLES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.





01



* 9 1 8 9 9 9 3 9 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010

HORA 11:40:27

R028324365

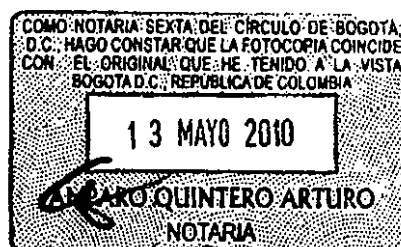
PAGINA: 3 de 3

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban D.



* * *

NO ES VALIDO POR ESTA CARA

* * *





por **ALMIRALL, S.A.**, documento que está debidamente legalizado -----

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme

con el contenido de esta escritura pública -----

HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42.860 -----

IVA 16% \$ 11.575 -----

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: -----

7 700034 726350 - 7 700034 726343 -----

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE -----

[Firma]
CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19066428

TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE CAVELIER ABOGADOS



AMPARO QUINTERO ARTALEJO

NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.



19
ES FIEL Y VEINTIUNA COPIA (FOTOCOPIA), TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 2518 DE FECHA 13 DE MAYO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 07 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 10 DE AGOSTO DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO.
NOTARIA SEXTA (6ta). DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 September 2010 (16.09.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/102824 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 213/74 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/001548

(22) International Filing Date:

11 March 2010 (11.03.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09382033.0 13 March 2009 (13.03.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **ALMIRAL, S.A.** [ES/ES]; Ronda del General Mitre 151, E-08022 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GARCIA GONZALEZ, Nuria** [ES/ES]; c/o Laureia Miro, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona) (ES). **CARRERA CARRERA, Francesc** [ES/ES]; c/o Laureia Miro, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona) (ES). **JULIA JANE, Montserrat** [ES/ES]; c/o Laureia Miro, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona) (ES). **DEBETHUNE, Laurent** [FR/ES]; c/o Laureia Miro, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona) (ES). **SERRA MASIA, Xavier** [ES/ES]; c/o Laureia Miro, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona) (ES).

(74) Agent: **SRINIVASAN, Ravi Chandran**; J.A. Kemp & Co., 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:

18 November 2010

(54) Title: SODIUM SALT OF 5-CYCLOPROPYL-2-{[2-(2,6-DIFLUOROPHENYL)PYRIMIDIN-5-YL]AMINO}BENZOIC ACID AS DHODH INHIBITOR

(57) Abstract: The present invention is directed to the sodium salt of 5-cyclopropyl-2-{[2-(2,6-difluorophenyl)pyrimidin-5-yl]amino}benzoic acid and pharmaceutically acceptable solvates thereof.



WO 2010/102824 A3

SAL DE SODIO DE ÁCIDO 5-CICLOPROPIL-2-{[2-(2,6-DIFLUOROFENIL)PIRIMIDIN-5-IL]AMINO}BENZOICO COMO INHIBIDOR DE DHODH

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la sal de sodio cristalina hidrosoluble de ácido 5-ciclopropil-2-{[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico y a sus solvatos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la sal, a los
10 métodos de uso de la misma para tratar, prevenir o suprimir enfermedades y trastornos susceptibles de ser aliviados por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, y a los procedimientos e intermedios útiles para preparar dicha sale.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Los inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) son compuestos útiles en el tratamiento, la prevención o la supresión de enfermedades y trastornos que se sabe que son susceptibles de mejoría por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, tales como las enfermedades autoinmunes, las enfermedades inmunes e inflamatorias, los trastornos
20 óseos destructivos, las enfermedades neoplásicas malignas, los trastornos relacionados con la angiogénesis, las enfermedades víricas y las enfermedades infecciosas.

En vista de los efectos fisiológicos mediados por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, recientemente se han descrito varios inhibidores de DHODH para el
25 tratamiento o la prevención de las enfermedades o los trastornos arriba indicados. Véase por ejemplo, WO2006/044741; WO2006/022442; WO2006/001961, WO2004/056747, WO2004/056746, WO2003/006425, WO2002/080897 y WO99/45926.

Uno de los principales retos a los que se enfrentan los formuladores en la industria
30 farmacéutica es incorporar fármacos escasamente hidrosolubles en composiciones farmacéuticas eficaces destinadas a la administración parenteral, v.g., intravenosa, u oral.

Adicionalmente, la solubilidad en agua de los fármacos escasamente hidrosolubles es un factor importante que afecta a su biodisponibilidad. Se pueden obtener mejoras en la solubilidad de estos fármacos escasamente hidrosolubles usando varios sistemas diferentes (emulsiones, microemulsiones, autoemulsión o micronización). Sin embargo, todos estos sistemas pueden necesitar la presencia de tensioactivos para solubilizar o emulsionar los fármacos.

La solubilidad de los fármacos escasamente hidrosolubles también podría mejorarse preparando sus sales de adición de ácidos. Sin embargo, en algunos casos se forman sales inestables debido a su higroscopia (el proceso por el que una sustancia atrae la humedad de la atmósfera ya sea por adsorción o por absorción) o a su deliquescentia (el proceso por el que una sustancia absorbe la humedad de la atmósfera hasta que se disuelve en el agua absorbida y forma una solución)

WO2009/021696 describe derivados de ácido 5-ciclopropil-2-{{2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico y otros derivados de ácido azabifenilaminobenzoico como inhibidores potentes de DHODH. Aunque este compuesto ha presentado una actividad farmacológica adecuada, es escasamente hidrosoluble.

Por consiguiente, existe necesidad de inhibidores de DHODH hidrosolubles, que también sean solubles en el intervalo de pH gastrointestinal, y en una forma no deliquescente, física y químicamente estable, con niveles aceptables de higroscopia y punto de fusión relativamente alto. Esto permitiría que el material fuera manipulado ulteriormente, v.g. por micronización sin descomponerse de forma significativa, perder la cristalinidad o presentar algún cambio de polimorfismo con el fin de preparar composiciones y formulaciones farmacéuticas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Ahora se ha encontrado que la sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-{{2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico es hidrosoluble y se puede obtener en una

A

forma cristalina que no es higroscópica ni delicuescente y que tiene un punto de fusión relativamente alto.

Así, la presente invención proporciona una sal de sodio cristalina de ácido 5-ciclopropil-2-
5 {[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende la sal de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona
10 además combinaciones que comprenden la sal de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones.

La invención también proporciona un método de tratamiento de una patología o
15 enfermedad susceptible de ser aliviada por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, en particular cuando la patología o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de la invención. La invención
20 proporciona además un método de tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de la sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos o administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende dicha combinación.

La invención proporciona además procedimientos e intermedios de síntesis descritos
25 aquí, que son útiles para preparar la sal de la invención.

La invención también proporciona la sal de la invención como se describe aquí, una combinación de la sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos
30 o una composición farmacéutica que comprende dicha combinación para uso en el tratamiento de una patología o enfermedad susceptible de ser aliviada por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, en particular cuando la patología o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis

múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis. La invención también proporciona el uso de la sal de la invención, de una combinación de la sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos o de una composición farmacéutica que comprende dicha combinación para la

5 fabricación de una formulación o un medicamento para tratar estas enfermedades.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra el termograma DSC de la sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico.

10

La Figura 2 ilustra el modelo DVS de la sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico.

La Figura 3 ilustra el espectro IR de la sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Cuando se describen las sales, las composiciones y los métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, salvo indicación en contrario.

20

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita el tratamiento.

El término "tratamiento" tal como se usa en esta memoria se refiere al tratamiento de una enfermedad o patología en un paciente humano, que incluye:

25

(a) impedir que ocurra la enfermedad o patología, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;

(b) aliviar la enfermedad o patología, es decir, causar la regresión de la enfermedad o patología en un paciente;

5 (b) suprimir la enfermedad o patología, es decir, decelerar el desarrollo de la enfermedad o patología en un paciente; o

(d) aliviar los síntomas de la enfermedad o patología en un paciente.

10 El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado con una o más moléculas de un soluto, es decir, la sal de la invención o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable y una o más moléculas de un disolvente. Tales solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y disolvente. Los disolventes representativos incluyen, a título de ejemplo, agua, etanol, isopropanol y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un
15 hidrato.

20 Las enfermedades autoinmunes que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, artritis idiopática juvenil poliarticular, enfermedad intestinal inflamatoria tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, síndrome de Reiter, fibromialgia y diabetes de tipo 1.

25 Enfermedades inmunes e inflamatorias que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad de injerto frente a huésped, sarcoidosis crónica, rechazo de trasplantes, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, síndrome de Behcet, estados inflamatorios del ojo tales como conjuntivitis y uveítis.

30

Trastornos destructivos óseos que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, osteoporosis, osteoartritis, y trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple.

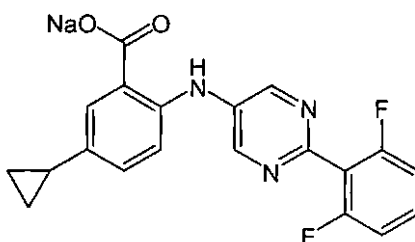
- 5 Enfermedades neoplásicas malignas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, cáncer prostático, ovárico y cerebral.

- 10 Los trastornos relacionados con la angiogénesis que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular o retinopatía diabética.

Enfermedades víricas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, infección por VIH, hepatitis e infección por citomegalovirus.

- 15 Enfermedades infecciosas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por gram-negativos, síndrome de choque tóxico, Shigellosis y otras infestaciones protozoicas tales como malaria.

- 20 Típicamente, la sal de sodio cristalina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico corresponde a la fórmula (I)



(I)

- 30 La invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal como se ha definido aquí más arriba y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la presente invención la composición farmacéutica comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos.

5

La invención también se refiere a combinaciones que comprenden la sal de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones.

- 10 La invención también se refiere a la sal de la invención como se describe aquí, una combinación de la sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos o una composición farmacéutica que comprende dicha combinación para uso en el tratamiento de una patología o enfermedad susceptible de ser aliviada por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, en particular cuando la patología o enfermedad se
- 15 selecciona de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis. La invención también abarca el uso de la sal de la invención, de una combinación de la sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos o de una composición farmacéutica que comprende dicha combinación para la
- 20 fabricación de una formulación o un medicamento para tratar estas enfermedades.

- La invención también abarca un método de tratamiento de una patología o enfermedad susceptible de ser aliviada por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, en particular cuando la patología o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, artritis psoriásica,
- 25 espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de la invención. La invención también abarca un método de tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de la sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos
- 30 o administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende dicha combinación.

Procedimientos generales de síntesis

La sal de la invención se puede preparar usando los métodos y procedimientos descritos aquí, o usando métodos y procedimientos similares. Se apreciará que aunque se dan condiciones típicas o preferidas de los procedimientos (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, relaciones en moles de los agentes reaccionantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones operativas salvo indicación en contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar en función del disolvente o los agentes reaccionantes particulares que se usan, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica por procedimientos rutinarios de optimización.

10

Los procedimientos para preparar la sal de la invención se proporcionan como realizaciones adicionales de la invención y se ilustran por los procedimientos que se dan más adelante.

15

La sal de la invención se puede sintetizar a partir de ácido 5-ciclopropil-2-([2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino)benzoico y de hidróxido de sodio o de metóxido de sodio, preferiblemente hidróxido de sodio, que son obtenibles en el mercado, por ejemplo, a partir de Scharlau.

20

Los diluyentes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, cloroformo *N,N*-dimetilformamida, etanol, isopropanol, nitrometano, carbonato de dimetilo, metanol, metil *terc*-butil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter, ciclohexano, butanol, agua, 3-pentanona, tolueno, clorobenceno y acetato de isobutilo y similares, y mezclas de ellos, que opcionalmente

25

contienen agua.

Una vez terminada cualquiera de las reacciones anteriores, se puede aislar la sal de la mezcla de reacción por cualquier técnica convencional tal como precipitación, concentración, centrifugación y similares.

30

Se apreciará que aunque se dan condiciones específicas de los procedimientos (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, relaciones en moles de los agentes reaccionantes,

disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones operativas salvo indicación en contrario.

Una sal hidrosoluble de la invención típicamente contiene entre aproximadamente 0,85 y 1,15 equivalentes molares de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico por equivalente molar de la base libre, más típicamente alrededor de 1 equivalente molar de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico por equivalente molar de la base libre.

Las relaciones molares descritas en los métodos de la invención se pueden determinar fácilmente por varios métodos disponibles para los expertos en la técnica. Por ejemplo, tales relaciones molares pueden ser determinadas fácilmente por ^1H NMR. Alternativamente, se pueden usar análisis elementales y métodos de HPLC para determinar la relación molar.

EJEMPLOS

General. Los reactivos, materiales de partida y disolventes se compraron a proveedores comerciales y se usaron tal como se recibieron.

Se han llevado a cabo ensayos de cristalización de sales de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico con una amplia gama de bases farmacéuticamente aceptables (comprendiendo entre otras amoniaco, L-arginina, colina, lisina, metóxido de magnesio, meglumina, metóxido de potasio e hidróxido de sodio) en una gama de diferentes disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo entre otros acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, cloroformo, N,N-dimetilformamida, etanol, isopropanol, nitrometano, carbonato de dimetilo, metanol, metil terc-butil-éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter, ciclohexano, butanol, agua, 3-pentanona, tolueno, clorobenceno y acetato de isobutilo).

Las sales de L-arginina, colina, metóxido de magnesio y metóxido de potasio son cristalinas pero higroscópicas. Adicionalmente, algunas de dichas sales tienen fases polimórficas diferentes. Por otro lado, las sales de lisina y meglumina produjeron o bien

aceites o sólidos amorfos. Finalmente, todos los sólidos obtenidos con amoníaco correspondieron al ácido, lo que sugiere una descomposición de la sal durante el proceso de cristalización.

- 5 Sólo la sal de la invención no era higroscópica ni deliquescente y tenía un punto de fusión relativamente alto, lo que ha permitido micronizarla y que tenga estabilidad a largo plazo y no presentó fases polimórficas.

- 10 En los siguientes ejemplos se ilustran métodos particularmente buenos para preparar la sal de la invención.

- 15 Los análisis de los termogramas de la calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) se obtuvieron usando un instrumento DSC-821 Mettler-Toledo, número de serie 5117423874. Las muestras se pesaron en un crisol de aluminio, se puso una tapa de aluminio encima de la muestra y se comprimó con una varilla de bronce. Las muestras se equilibraron a 30°C y se calentaron a un ritmo de 10°C / min hasta 350°C. El instrumento se calibró usando patrones de indio y de zinc.

- 20 Los espectros infrarrojos (IR) se obtuvieron usando un instrumento Perkin Elmer Spectrum One FT-IR, número de serie 70749, equipado con un accesorio ATR universal. Las muestras sólidas se introdujeron directamente en el ATR. El intervalo de adquisición fue de 650 a 4000 cm^{-1} .

- 25 Los perfiles de sorción de vapor dinámico (DVS, por sus siglas en inglés) se obtuvieron usando un instrumento Iqasorp Hiden Isochema (número de serie IGA-SA-066). Después de un periodo de estabilización inicial, se obtuvieron al menos dos isotermas (a 25°C) para cada muestra: una sorción de humedad a una humedad relativa de 0 a 95% y una desorción de humedad de 95% de humedad relativa hasta sequedad. Ambas isotermas se hicieron en etapas de 10% de humedad, con un tiempo mínimo de 10 minutos y un tiempo máximo de 30 minutos para cada etapa.

EJEMPLO 1: Preparación de la sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico,

Se añadió una solución de hidróxido de sodio (11,1 mg, 0,27 mmol) en metanol (0,2 mL) a una suspensión de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico (100 mg, 0,27 mmol) en 5 mL de isopropanol. La solución resultante se calentó a temperatura de reflujo (82°C) durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a 0°C durante 8 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con isopropanol frío y se secó a vacío (5-7 mbar) a 100°C durante 4 h para dar 0,092 g (rendimiento 83%) de la sal como un sólido amarillo pálido. Disolvente residual: 1,6% de isopropanol.

- 10 La Figura 1 ilustra el termograma DSC de la sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico. La muestra presenta una endotermia principal con inicio a 240°C que probablemente corresponde a una transición cristalina, y una endotermia estrecha con inicio a 337°C que probablemente corresponde a una fusión de la sal. Esto indica que la muestra no experimenta ninguna descomposición a
- 15 temperaturas bajas-medias, lo que confirma su alta estabilidad.

La Figura 2 ilustra el modelo DVS de la sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico. Se midió el incremento de masa a una humedad relativa (RH) de 80% (0,7% de incremento) y de 90% (4,2% de incremento).

- 20 Según los resultados, dicha sal no es higroscópica ni presenta histéresis.

La Figura 3 ilustra el espectro IR de la sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico. Las señales características aparecen a 3232, 1627, 1575, 1466, 1439, 1393, 1291, 1269, 1227, 1168, 1052, 1021, 1001, 932, 888, 859, 833, 809, 801, 757, 718 y 675 cm⁻¹.

- 25

Ensayo de solubilidad en agua:

- 30 Se determinó la solubilidad del Ejemplo 1 en agua a temperatura ambiente junto con la solubilidad de los ácidos libres correspondientes. Los resultados se indican en la Tabla 1 siguiente.

Ej.	Producto	Solubilidad en agua @ 25°C. (mg/mL como ácido)
C1	Ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico	0.03
Ej. 1	Sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico	1.87

Como se puede ver en la tabla, la sal de la presente invención presenta una solubilidad más alta que el ácido libre correspondiente.

5

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden la sal de la invención o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

La sal de la invención es útil en el tratamiento o la prevención de enfermedades que se sabe que son susceptibles de aliviarse por tratamiento con un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa. Tales enfermedades incluyen pero sin limitarse a ellas artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

15

La sal de la invención también se puede combinar con otros compuestos activos en el tratamiento de enfermedades que se sabe que son susceptibles de aliviarse por tratamiento con un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa.

20

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente uno o más principios activos adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias e inmunes, trastornos óseos destructivos, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, enfermedades víricas, y enfermedades infecciosas tales como (a) anticuerpos monoclonales Anti-TNF-alfa tales como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution, (b) compuestos

25

- Antimetabolitos tales como Mizoribina, Ciclofosfamida y Azatiopirina, (c) Inhibidores de Calcineurina (PP-2B) / Inhibidores de la Expresión de INS tales como ciclosporina A, Tacrolimus e ISA-247 de Isotechnika, (d) Inhibidores de Ciclooxigenasa tales como Aceclofenac, Diclofenac, Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib, Lumiracoxib,
- 5 Címicoxib y LAS-34475 de Laboratorios Almirall, S.A., (e) Antagonistas de TNF-alfa tales como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept, (f) Inhibidores de la Activación de NF-kappaB (NFKB) tales como Sulfasalazina e Iguratimod, (g) Antagonistas de los receptores de IL-1 tales como Anakinra y AMG-719 de Amgen, (h) Inhibidores de Dihidrofolato Reductasa (DHFR) tales como Metrotexato, Aminopterina y CH-1504 de
- 10 Chelsea, (i) Inhibidores de Inosina 5'-Monofosfato Deshidrogenasa (IMPDH) tales como Mizoribina, Ribavirina, Tiazofurina, Amitivir, Micofenolato mofetil, Ribamidina y Merimepodib, (j) Glucocorticoides tales como Prednisolona, Metilprednisolona, Dexametasona, Cortisol, Hidrocortisona, Triamcinolona acetónico, Fluocinolona acetónico, Fluocinonida, Clorcortolona pivalato, Hidrocortisona aceponato,
- 15 Metilprednisolona suleptanato, Betametasona butirato propionato, Deltacortisona, Deltadeshidrocortisona, Prednisona, Dexametasona fosfato sódico, Triamcinolona, Betametasona valerato, Betametasona, Hidrocortisona succinato sódico, Prednisolona fosfato sódico, Hidrocortisona probutato y Difluprednato, (k) anticuerpos monoclonales Anti-CD20 tales como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab y TRU-015 de Trubion
- 20 Pharmaceuticals, (l) terapias dirigidas contra células B tales como BLYSS, BAFF, TACI-Ig y APRIL, (m) Inhibidores de p38 tales como AMG-548 (de Amgen), ARRY-797 (de Array Biopharma), Clormetiazol edisilato, Doramapimod, PS-540446 (de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 (de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06 (todos de
- 25 Pfizer), RWJ-67657 de R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 de Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 de Tanabe Seiyaku), y VX-745, VX-702 (todos de Vertex) y los compuestos reivindicados o descritos en las solicitudes de patentes españolas números ES2303758 y ES2301380, (n) Inhibidores de JAK3 tales como CP690550 (tasocitinib) de Pfizer, (o) inhibidores de Syk
- 30 tales como R-112, R-406 y R-788 todos de Rigel, (p) inhibidores de MEK tales como ARRY-142886, ARRY-438162 (todos de Array Biopharma), AZD-6244 de AstraZeneca), PD-098059, PD-0325901 (todos de Pfizer), (q) antagonistas del receptor de P2X7 tales como AZD-9056 de AstraZeneca, (r) agonistas de S1P1 tales como Fingolimod, CS-0777 de Sankyo y R-3477 de Actelion, (s) anticuerpos monoclonales Anti-CD49 tales como
- 35 Natalizumab, (t) Inhibidores de Integrinas tales como Cilengitida, Finategrast, Valategrast

- hidrocloruro, SB-273005, SB-683698 (todos de Glaxo), HMR-1031 de Sanofi-Aventis, R-1295 de Roche, BMS-587101 de BMS y CDP-323 de UCB Celltech, (u) anticuerpos monoclonales Anti-CD88 tales como Eculizumab y Pexelizumab, (v) antagonistas de los receptores de IL-6 tales como CBP-1011 de InKine y C-326 de Amgen, (w) anticuerpos monoclonales Anti IL-6 tales como Elsilimomab, CNTO-328 de Centocor y VX-30 de Vaccinex, (x) anticuerpos monoclonales Anti-CD152 tales como Ipilimumab y Ticitimumab, (y) proteínas de Fusión que comprenden el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) humanos unidas a porciones de inmunoglobulina G1 tales como Abatacept, (z) Agentes útiles en el tratamiento de trastornos óseos tales como los Bisfofonatos tales como Tiludronato disódico, Clodronato disódico, pamidronato disódico, Etidronato disódico, Xidifona (sal de K, Na), Alendronato sódico, Neridronato, Dimetil-APD, sal sódica de ácido Olpadrónico, ácido Minodróico, Apomina, Ibandronato sódico hidrato y Risedronato sódico, (aa) inhibidores de quinasa VEGF Try tales como Pegaptanib octasódico, Vatalanib succinato, Sorafenib, Vandetanib, Sunitinib malato, Cediranib, Pazopanib hidrocloruro y AE-941 de AEterna Zentaris, (bb) Otros compuestos eficaces en enfermedades autoinmunes tales como sales de oro, hidroxiclороquinina, Penicilamina, K-832, SMP114 y AD452, (cc) inhibidores de Purina-Nucleósido fosforilasa tales como Forodesina hidrocloruro, R-3421 de 'Albert Einstein College of Medicine', CI-972 y CI-1000 ambos de Pfizer, (dd) anticuerpos monoclonales Anti-RANKL tales como Denosumab, (ee) anticuerpos monoclonales Anti-CD25 tales como Inolimomab, Dacliximab, Basiliximab y LMB-2 del Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU, (ff) Inhibidores de Histona Desacetilasa (HDAC) tales como Divalproex sódico, Acetildinalina, Depsipeptido, butirato sódico, fenilbutirato sódico, Vorinostat, MS-27-275 de Mitsui, ácido Valproico, Piroxamida, Tributirina, PX-105684 de TopoTarget, MG-0103 de MetilGene, G2M-777 de TopoTarget y CG-781 de Celera, (gg) anticuerpos monoclonales Anti-factor estimulador de colonias (GM-CSF) tales como KB-002 de KaloBios, (hh) Interferones que comprenden Interferón beta 1a tales como Avonex de Biogen Idec, CinnoVex de CinnaGen y Rebif de EMD Serono, e Interferón beta 1b tales como Betaferon de Schering y Betaseron de Verles, (ii) Inmunomoduladores tales como BG-12 (derivado del ácido fumárico) de Biogen Idec/Fumapharm AG, laquinimod (Teva y Active Biotech) o acetato de Glatiramer (Teva), y (jj) Inhibidores de la adenosina aminohidrolasa tales como Cladribina de Merck Serono.

35 Cuando la sal de la invención se usa para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener,

lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis puede ser ventajoso usarla en combinación con otros compuestos activos que se sabe que son útiles en el tratamiento de dichas enfermedades tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

Principios activos particularmente preferidos para ser combinados con la sal de la invención para tratar o prevenir artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis o sarcoidosis son (a) anticuerpos monoclonales Anti-TNF-alfa tales como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution, (b) Antagonistas de TNF-alfa tales como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept, (c) Inhibidores de Calcineurina (PP-2B) / Inhibidores de la Expresión de INS tales como ciclosporina A, Tacrolimus y ISA-247 de Isotechnika, (d) Antagonistas de los Receptores de IL-1 tales como Anakinra y AMG-719 de Amgen, (e) anticuerpos monoclonales Anti-CD20 tales como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals, (f) Inhibidores de p38 tales como AMG-548 de Amgen), ARRY-797 de Array Biopharma), Clormetazol edisilato, Doramapimod, PS-540446 de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06 (todos de Pfizer), RWJ-67657 de R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 de Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 de Tanabe Seiyaku), y VX-745, VX-702 (todos de Vertex) y los compuestos reivindicados o descritos en las solicitudes de patentes españolas números ES2303758 y ES2301380, (g) Inhibidores de la Activación de NF-kappaB (NFKB) tales como Sulfasalazina e Iguratimod, (h) Inhibidores de Dihidrofolato Reductasa (DHFR) tales como Metotrexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea, (n) Inhibidores de JAK3 tales como CP690550 (tasocitinib) de Pfizer, (p) inhibidores de MEK tales como ARRY-142886, ARRY-438162 (todos de Array Biopharma), AZD-6244 de AstraZeneca), PD-098059, PD-0325901 (todos de Pfizer), (r) agonistas de S1P1 tales como Fingolimod, CS-0777 de Sankyo y R-3477 de Actelion, (hh) Interferones que comprenden Interferón beta 1a tales como Avonex de Biogen Idec, CinnoVex de CinnaGen y Rebif de EMD Serono, e Interferón beta 1b tal como Betaferon de Schering y Betaseron de Verles, (ii) Inmunomoduladores tales como BG-12 (derivado del ácido fumárico) de Biogen

Idec/Fumapharm AG, laquinimod (Teva y Active Biotech) o acetato de Glatiramer (Teva), y (jj) Inhibidores de la adenosina aminohidrolasa tales como Cladribina de Merck Serono.

5 Las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de mejoría mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa. Así, la presente solicitud incluye métodos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

10 Los ejemplos preferidos de estos trastornos son artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis, más preferiblemente artritis reumatoide, artritis psoriásica y psoriasis y lo más preferiblemente artritis reumatoide.

15 Los compuestos activos en las combinaciones de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que se trata, p. ej. por vía oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, etc); por vía tópica (como cremas, pomadas, lociones, atomizadores nasales o aerosoles, etc); por inyección (subcutánea, 20 intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (como polvo seco, solución, dispersión, etc).

Los compuestos activos en la combinación, es decir, la sal de la invención, y el resto de compuestos activos opcionales se pueden administrar juntos en la misma composición 25 farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por una vía diferente.

Una realización de la presente invención consiste en un kit que comprende la sal de la invención junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, separado o 30 secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

Otra realización de la presente invención consiste en un envase que comprende la sal de 35 la invención y otro compuesto activo útil en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis

psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

5 Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en el sector farmacéutico.

10 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o granulado; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta.

15 Una formulación de jarabe generalmente consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con agentes saborizantes o colorantes.

20 Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico rutinariamente usado para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

25 Se puede fabricar un comprimido por prensado o moldeo, opcionalmente con uno o más principios auxiliares. Los comprimidos obtenidos por prensado se pueden preparar prensando en una máquina adecuada el principio activo en una forma de fluencia libre tal como polvo o granulado, opcionalmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se
30 pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar recubiertos o ranurados y se pueden formular de manera que proporcionen liberación lenta o controlada del principio activo contenido en ellos.

Cuando la composición está en forma de cápsula, cualquier encapsulación rutinaria es adecuada, por ejemplo, usando los vehículos mencionados anteriormente en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones de polvo seco para liberación tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 2 µg y 150 µg de cada ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el o los principios activos se pueden presentar sin excipientes.

Las composiciones típicas para administración nasal incluyen las que se han mencionado antes para inhalación e incluyen adicionalmente composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad que se pueden administrar por medio de una bomba nasal.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta o están en forma de un apósito, parche o membrana medicado.

Preferiblemente la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo un comprimido, cápsula o dosis medida de aerosol, de manera que el paciente se puede administrar una dosis individual.

La cantidad de cada principio activo que se requiere para producir un efecto terapéutico variará lógicamente dependiendo del principio activo particular, la vía de administración, el paciente en tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se trata.

Las dosis eficaces están, normalmente, en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día. Preferiblemente, los ingredientes activos se administran una o dos veces al día.

Cuando se usan combinaciones de sustancias activas, se contempla que todos los agentes activos sean administrados al mismo tiempo, o con un intervalo de tiempo muy pequeño entre ellos. Alternativamente, uno o dos principios activos se pueden tomar por la mañana y el o los demás el mismo día más tarde. O, en otro escenario, uno o dos principios activos se podrían tomar dos veces al día y el o los demás una vez al día, ya sea en el mismo momento de una de las administraciones que se hacen dos veces al día, o en otro momento. Preferiblemente, al menos dos y más preferiblemente todos los principios activos se tomarían juntos al mismo tiempo. Preferiblemente, al menos dos, y más preferiblemente todos los principios activos se administrarían como una mezcla.

Las siguientes formas de preparaciones se citan como ejemplos de composiciones (formulaciones):

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

Se prepararon 50.000 cápsulas, cada una de ellas conteniendo 100 mg de sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-([2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il)amino]benzoico (principio activo), de acuerdo con la siguiente formulación:

Ingrediente activo	5 Kg
Lactosa monohidratada	10 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
Estearato de magnesio	0,2 Kg

Procedimiento

Los principios anteriores se tamizaron a través de un tamiz de malla 60, se cargaron en un mezclador adecuado y se rellenaron con la mezcla 50.000 cápsulas de gelatina.

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2

Se prepararon 50.000 comprimidos, cada uno de ellos conteniendo 50 mg de sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il)amino]benzoico (principio activo), a partir de la siguiente formulación:

Ingrediente activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg
Lactosa secada por pulverización	9,95 Kg
Carboximetil-almidón	0,4 Kg
Estearilfumarato de sodio	0,1 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg

Procedimiento

Todos los materiales en polvo se hicieron pasar a través de un tamiz con una abertura de 0,6 mm, después se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se comprimieron formando comprimidos de 300 mg usando sacabocados de bisel plano y disco de 9 mm. El tiempo de disgregación de los comprimidos fue de unos 3 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de sodio cristalina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

5

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal como se ha definido en la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

●

10

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, donde la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más otros agentes terapéuticos.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, donde el otro agente terapéutico se selecciona de:

15

a) Anticuerpos monoclonales anti-TNF-alfa tales como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution

b) Antagonistas de TNF-alfa tales como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept

20

c) Inhibidores de Calcineurina (PP-2B) / Inhibidores de la expresión de INS tales como ciclosporina A, Tacrolimus y ISA-247 de Isotechnika

●

d) Antagonistas del receptor IL-1 tales como Anakinra y AMG-719 de Amgen

e) Anticuerpos monoclonales anti-CD20 tales como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals

25

f) Inhibidores de p38 tales como AMG-548 (de Amgen), ARRY-797 (de Array Biopharma), edisilato de clornetiazol, Doramapimod, PS-540446 (de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 (de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06 (todos de Pfizer), RWJ-67657 (de R. W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 (de Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 (de Tanabe Seiyaku), y VX-745 y VX-702 (todos de Vertex)

30

g) Inhibidores de la activación de NF-kappaB (NFKB) tales como Sulfasalazina e Iguratimod

- h) Inhibidores de Dihidrofolato Reductasa (DHFR) tales como Metotrexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea.
- n) Inhibidores de JAK3 tales como CP690550 (tasocitinib) de Pfizer,
- p) Inhibidores de MEK tales como ARRY-142886, ARRY-438162 (todos de Array Biopharma), AZD-6244 de AstraZeneca), PD-098059, PD-0325901 (todos de Pfizer),
- r) Agonistas de S1P1 tales como Fingolimod, CS-0777 de Sankyo y R-3477 de Actelion,
- hh) Interferones que comprenden Interferón beta 1a tal como Avonex de Biogen Idec, CinnoVex de CinnaGen y Rebif de EMD Serono, e Interferón beta 1b tal como Betaferon de Schering y Betaseron de Verles,
- ii) Inmunomoduladores tales como BG-12 (derivado del ácido fumárico) de Biogen Idec/Fumapharm AG, laquinimod (Teva y Active Biotech) o acetato de Glatiramer (Teva), y
- (jj) Inhibidores de la adenosina aminohidrolasa tales como Cladribina de Merck Serono.

5. Una combinación que comprende una sal como se ha definido en la reivindicación 1 y uno o más de otros agentes terapéuticos, como se han definido en la reivindicación 4.

6. Una sal según la reivindicación 1, una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 o una combinación según la reivindicación 5 para uso en el tratamiento de una patología o enfermedad susceptible de ser aliviada por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa.

7. Una sal, una composición farmacéutica o una combinación según la reivindicación 6, donde la patología o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

8. Uso de una sal según la reivindicación 1, una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 o una combinación según la reivindicación 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una patología o enfermedad como se han definido en las reivindicaciones 6 o 7.

9. Un método de tratamiento de un sujeto que padece una patología o enfermedad como se ha definido en la reivindicación 6 o 7, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una sal según la reivindicación 1, una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 o una combinación según la reivindicación 5.

RESUMEN**SAL DE SODIO DE ÁCIDO 5-CICLOPROPIL-2-{[2-(2,6-DIFLUOROFENIL)PIRIMIDIN-5-IL]AMINO}BENZOICO COMO INHIBIDOR DE DHODH**

- 5 La presente invención se refiere a la sal de sodio cristalina hidrosoluble de ácido 2-{[5-ciclopropil-2-{[2-(2,6'-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico y a sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

39

Figura 1

Termograma DSC de la sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico

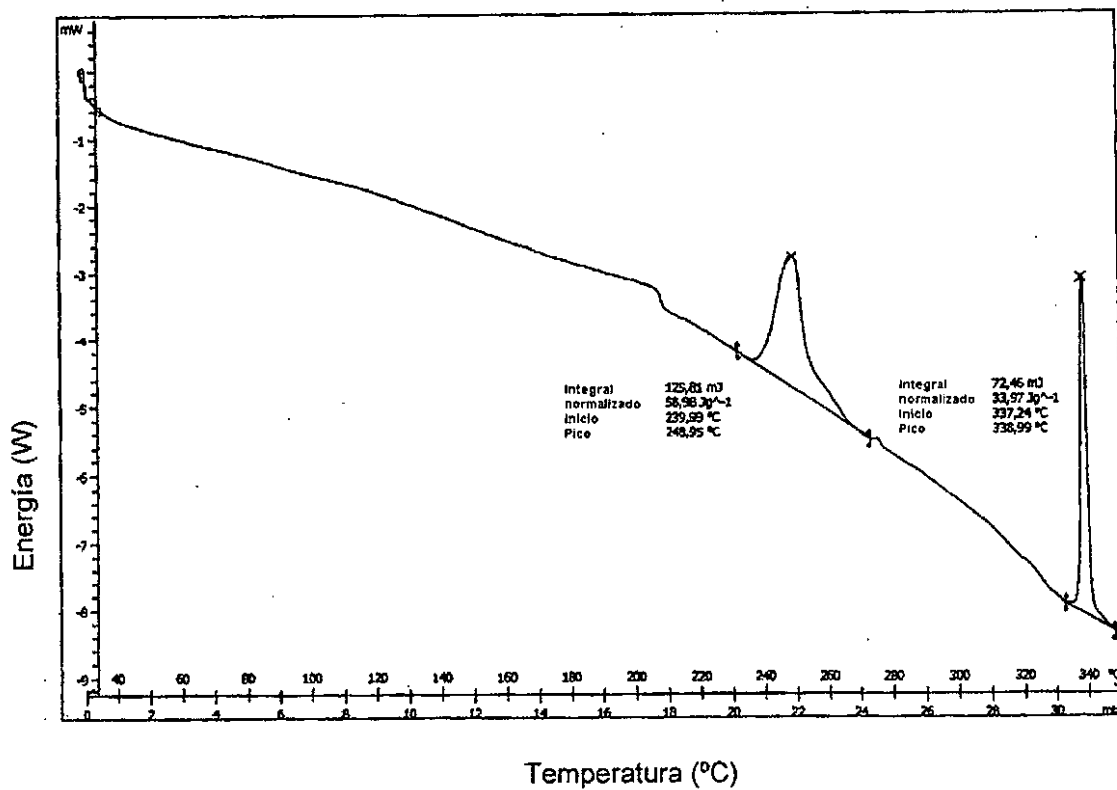
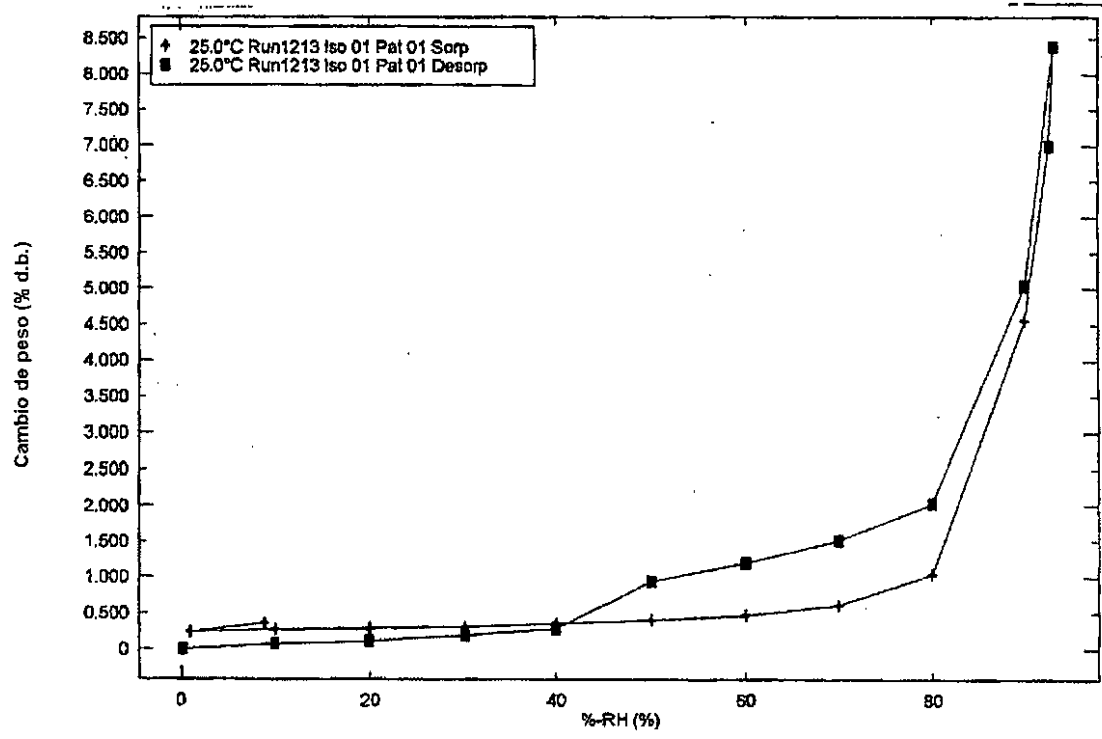


Figura 2

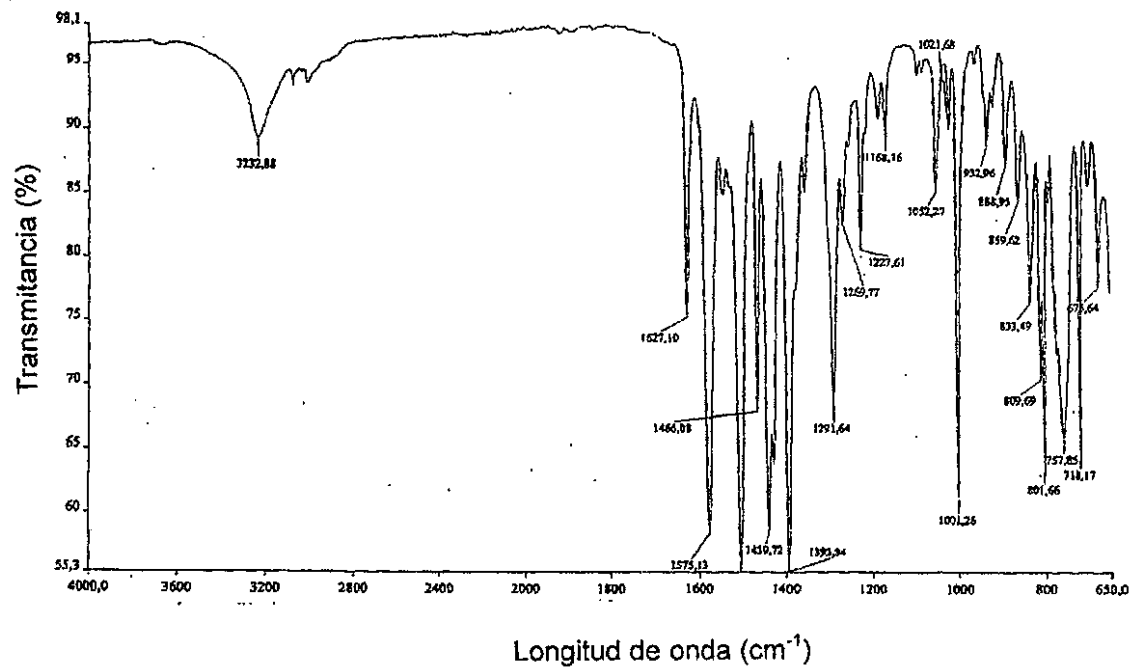
Modelo DVS de la sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-([2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino)benzoico



41

Figura 3

Espectro IR de la sal de sodio de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico



42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/001548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D213/74 C07D239/42 A61P17/06 A61P19/00 A61P37/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/021696 A (ALMIRALL LAB [ES]; CASTRO PALOMINO LARIA JULIO CE [ES]; TERRICABRAS BE) 19 February 2009 (2009-02-19) cited in the application claims 1,25	1-9
Y	----- BERGE S M ET AL: "PHARMACEUTICALS SALTS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, vol. 66, no. 1, 1 January 1977 (1977-01-01), pages 1-19, XP000562636 ISSN: 0022-3549 the whole document -----	1-9
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 September 2010		Date of mailing of the international search report 21/09/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Beyss-Kahana, Ellen

43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/001548

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009021696 A	19-02-2009	AR 067886 A1	28-10-2009
		AU 2008286349 A1	19-02-2009
		CA 2695475 A1	19-02-2009
		CN 101801931 A	11-08-2010
		EC SP109917 A	26-02-2010
		EP 2178840 A1	28-04-2010
		KR 20100046001 A	04-05-2010
		PE 09032009 A1	15-07-2009
		UY 31272 A1	30-01-2009

44

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 213/074	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) ALMIRALL, S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 09382033.0	(32) Fecha 13/03/2009	(33) País EP
		(72) Inventor(es) NURIA GARCIA GONZALEZ Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 13/10/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16/09/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 11/03/2010		N° publicación: WO 2010/102824 A3
	No. de solicitud PCT/EP2010/001548		
(54) Título: SAL DE SODIO DE ÁCIDO 5-CICLOPROPIL-2-[[2-(2,6-DIFLUOROFENIL)PIRIMIDIN-5-IL]AMINO]BENZOICO COMO INHIBIDOR DE DHODH			

Resumen:

La presente invención se refiere a la sal de sodio cristalina hidrosoluble de ácido 2-[[5-ciclopropil-2-[[2-(2,6'-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico y a sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081488

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 17:01:47

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764102	22/08/2011	56.093.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-112334- -00000-0000

Fecha: 2011-09-01 11:56:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

Cow: 17153-841-021-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 22 de 2011 - 17:02:02



No. 11-112334- -00000-0000

Fecha: 2011-09-01 11:56:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐