



No. 04-002781- -00009-0000

Fecha: 2011-06-15 17:10:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 04-002.781

Solicitud de Patente de Invención titulada. "CRISTALES QUE INCLUYEN UNA SAL DE ACIDO MALICO DE N-[2(DIETILAMINO)ETIL]-5-[(5-FLUORO-2OXO-3H-INDOL-3-ILIDENO)METIL]-2,4-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXAMIDA, PROCESO PARA SU PREPARACION"

Solicitante: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.

Nuestra Ref.: P2004/000183

RESPUESTA AL OFICIO No. 05079 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 104,
DE FECHA 18 DE MARZO DE 2011
(SEGUNDO 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 solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo, el 25 de marzo de 2010, del que se eliminó la Reivindicación 18, adicionalmente adecuando el preámbulo de las Reivindicaciones 4 y 13, de tal forma que ahora reclaman un método y no un cristal.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 4 y 13, que se refieren a un cristal anhidro de la sal de ácido málico del compuesto N-[2-dietilamino)etil]5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-

oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, se encuentran caracterizadas mediante su método de obtención y no mediante sus propiedades físicas y químicas.

Adicionalmente, el Examinador argumenta que la Reivindicación 18, que protege un método para obtener de la sal de ácido málico del compuesto N-[2-dietilamino)etil]5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, ya se encuentra protegido por las Reivindicaciones 4 y 13, y por lo tanto, la Reivindicación 18 no es aceptada.

b- Considero superada las anteriores objeciones, en tanto que las Reivindicaciones 4 y 13 se han adecuado de tal forma que ahora reclaman específicamente un método para la producción de las Formas I y II del compuesto N-[2-dietilamino)etil]5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, respectivamente. Adicionalmente, la Reivindicación 18 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- i) El Examinador insiste en que la patente WO01/37820(D1), y el libro de texto Farmacia Rémington (D3), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

Específicamente, el Examinador argumenta que D1, el arte previo más cercano, revela la sal maleato de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, y por lo tanto, la única diferencia entre D1 y la presente invención es el método para la preparación de las formas (I) y (II) de dicho compuesto, ya que D1 divulga el método para preparar el compuesto base.

El Examinador concluye que una persona medianamente versada en la materia, con conocimiento del proceso de obtención del compuesto base y su sal málica (D1), y las técnicas universales de cristalización (D3), habría obtenido de manera obvia las formas (I) y (II) aquí reivindicadas.

ii) En respuesta a mis argumentos en respuesta al primer examen de fondo, el Examinador señala que:

- se reconoce la novedad de las formas cristalinas (I) y (II) de la sal del ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
- el hallazgo o existencia de formas o modificaciones cristalinas no es considerado inventivo a la luz de D1 y D2;
- respecto a la lista de oficinas de patentes en otros países que le han concedido el privilegio de patente a la presente invención, el Examinador señala que el análisis

de patentabilidad de una invención se debe realizar para cada caso en concreto, en consideración a sus antecedentes y a la legislación vigente en el momento y lugar en el que se efectúe, por lo que dichas concesiones no determinan la concesión automática en otro país. Cada país es autónomo en cuanto al examen de patentabilidad de una invención que se somete a su jurisdicción.

b) i) En primera medida, en cuanto a la patentabilidad de las Reivindicaciones 1 y 10, que específicamente reclaman las Formas I y II de la sal del ácido málico del compuesto N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, caracterizadas por un patrón particular de difracción de rayos X, me permito resaltar que el arte previo citado nuevamente por el Examinador, particularmente D1, revela un amplio número de compuestos, entre los cuales se menciona el compuesto N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (Ejemplo 80), adicionalmente incluyendo sales en las que puede existir el compuesto base, dentro de ellas, la sal del ácido málico. Sin embargo, como bien lo reconoce el Examinador, las formas cristalinas de la presente invención son novedosas, en tanto que D1 no refiere formas cristalinas ni sus características estructurales particulares.

Sin embargo, y a pesar de lo divulgado en D1, nada en dicho documento habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a investigar diferentes formas cristalinas de dicho compuesto específico, y menos de una de sus sales concretas (la sal de ácido málico). Es improbable que gracias a la información general proporcionada en D1, pueda predecirse o esperarse una expectativa razonable de éxito en la obtención de formas cristalinas, y sus propiedades particulares. De hecho, es imposible que una persona medianamente versada en la materia pueda predecir con certeza alguna que una nueva forma cristalina, como las reclamadas y caracterizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, pueda siquiera existir.

Ahora bien, D3 es simplemente una referencia general y teórica, que si bien revela técnicas generales de cristalización, no divulga o sugiere que la sal de ácido málico del de la presente invención podría presentar 2 formas cristalinas, tal como se reclaman en el Capítulo Reivindicatorio Modificado (caracterizadas por sus patrones de difracción por rayos X en polvo). De acuerdo con lo anterior, debo insistir en que la utilización de D3 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de materia específica objeto de solicitudes de patente resulta totalmente improcedente, porque conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una invención, siempre haría obvia toda invención.

Para el Examinador es fácil concluir que el compuesto y un método para la síntesis del mismo en su forma base, así como sus sales, se encontraban divulgados en D1, y que al aplicar procedimientos rutinarios, podrían ser fácilmente determinadas las dos formas cristalinas desarrolladas en la presente invención, olvidando sin embargo el proceso investigativo necesario para obtener los polimorfos reivindicados.

ii) Ahora bien, el proceso para obtener las formas cristalinas (I) y (II) de la sal de ácido málico del compuesto N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida reclamado en las Reivindicaciones 4 a 9 y 13 a 17, comprende la combinación del ácido málico, el compuesto y un solvente, en donde se induce la cristalización de la sal manteniendo una o más condiciones, opcionalmente combinadas: una diferencia entre la temperatura inicial y final, velocidad de enfriamiento, no hay siembra, una relación de supersaturación, y no precipitante. Cada una de las condiciones se encuentra caracterizada en dichas reivindicaciones.

Por el contrario, el método descrito en D1 para la producción del compuesto base N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida involucra un proceso sintético completamente diferente: la condensación del compuesto 5-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona con el ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, para obtener un sólido amarillo (no cristalino).

Evidentemente, el proceso descrito en D1 no enseña, o siquiera sugiere, las condiciones en las que se puede producir la sal del ácido málico, y menos aún, la metodología sintética para obtener formas cristalinas específicas.

De nuevo, el Examinador simplemente se limita a señalar que a la luz del proceso divulgado en D1 para la obtención del compuesto base, y las técnicas generales descritas en D3, la persona medianamente versada en la materia habría desarrollado los métodos específicos aquí reivindicados de manera obvia.

En este sentido, es importante resaltar que el polimorfismo es un problema vigente en particular para las industrias farmacéutica y de alimentos, ya que solamente algunos polimorfos tienen propiedades deseables (p.ej. estabilidad, propiedades de flujo mejoradas, biodisponibilidad, disolución, etc), por lo que la patentabilidad de éstos se basa en las propiedades ventajosas logradas con nuevas formas cristalinas.¹

¹ University of Minesota. <http://www.chem.umn.edu/groups/siepinann/research/phase.php>

No puede olvidarse que la búsqueda de polimorfos no es predecible, por lo que siempre los científicos investigadores deben explotar intensamente su conocimiento y creatividad con el fin de desarrollar nuevas formas cristalinas. De hecho, no hay un método general para la predicción de estructuras cristalinas a partir de una fórmula molecular; el diseño de sólidos orgánicos que respondan a propiedades deseadas previamente continúa siendo un sueño.²

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante resaltar que además de no ser posible garantizar *a priori* la obtención de formas cristalinas, tampoco es posible predecir cuántas formas son posibles y qué propiedades presentará cierta forma particular. Es decir, algunos compuestos son polimórficos y otros no los son, y no hay un método conocido que permita predecir cuales compuestos podrían proveer formas cristalinas adicionales. Es imposible anticipar, con aceptable grado de certeza, cuál será su estructura tridimensional, cuáles sus propiedades fisicoquímicas (tales como tasa de disolución, higroscopicidad, solubilidad, biodisponibilidad, etc.) y cuál será su estabilidad. Ni siquiera un conocimiento profundo de la teoría de cristales o una amplia experiencia específica en el área, permitirían a una persona medianamente versada en la materia anticipar inequívocamente los anteriores hechos, basándose en la divulgación general del compuesto de D1 y la teoría de cristales sólidos, pues solamente con la invención de la presente solicitud se logró la obtención de las formas cristalinas reivindicadas, sin seguir ningún tipo de indicación o enseñanza del arte previo.

Evidencia de lo anterior se puede encontrar en el artículo "An experiment in crystal structure prediction by popular vote" de Graeme et al, adjunto al presente memorial como "Anexo 1", en donde se evidencia la no predictibilidad de una forma cristalina de un compuesto dado. En este estudio, se evalúa la habilidad de diferentes experimentadores cristalógrafos expertos para predecir estructuras cristalinas correctas a partir de una lista de estructuras cristalinas diferentes para un compuesto dado. La metodología del estudio involucra dos compuestos específicos (5-fluoro-2-oxindol y 3-quinoclidinol racémico) con estructuras rígidas, que no se encontraban publicadas en la base de datos de Cambridge (Cambridge Structural Database -CSD-), para las cuales se generaron diferentes estructuras cristalinas por métodos computacionales, en las que se buscaba el menor empaquetamiento energético posible, de las cuales se escogieron 5 estructuras para ser incluidas en el test. Posteriormente, se realizó una competencia de predicción de la estructura cristalina en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (CCDC por sus siglas en inglés), donde los participantes del concurso, con diferentes años de experiencia en cristalografía (ver Figura 5, página 1988, desde profesionales recién graduados y cristalógrafos con más de 30 años de experiencia) debían determinar cuál de las estructuras era más probable que fuera la real forma cristalina, a partir de cierta información para cada estructura (densidades

² G.R. Desiraju, Nature Materials, 1, 77-79 (2002)

calculadas, grupos espaciales y condiciones de crecimiento del cristal) y acceso a la visualización de las estructuras a través de un computador.

Los resultados demostraron que la estructura de la forma cristalina real del compuesto I (5-fluoro-2-oxindol) fue la menos popular entre dichos expertos por un margen significativo (página 1989, párrafo de conclusiones, línea 7-9). Para la segunda molécula, que resultaba ser más difícil de analizar (sólo se recibieron 38 análisis, mientras que para la molécula I, se recibieron 50), ya que las diferentes estructuras cristalinas se podían distinguir menos, no se pudo establecer una marcada diferencia entre la popularidad de las diferentes estructuras cristalinas, sin embargo, la estructura cristalina obtenida experimentalmente fue de nuevo la menos popular.

De lo anterior se puede concluir que el estudio de las diferentes formas cristalinas de una molécula específica no es tarea fácil, requiere experiencia y experticia, así como no es posible predecir a partir de técnicas rutinarias (como lo señala el Examinador) y tampoco mediante técnicas computacionales a disposición de los expertos.

Dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de estas mejoras, y dado que éstas proporcionan ventajas comerciales competitivas, y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes *debe* garantizar su protección. El Examinador no puede basarse en apreciaciones subjetivas para privar al inventor de la protección merecida para su desarrollo novedoso y no sugerido por el estado de la técnica. En el mundo entero las formas cristalinas específicas son consideradas no-obvias y por ende, materia patentable. Si bien en los medicamentos actuales, o las moléculas candidatas a ser medicamentos, es posible encontrar múltiples formas sólidas, algunas similares, algunas drásticamente diferentes en sus características técnicas, estas formas, son todas candidatas para obtener protección vía patentes de manera individual.³ Así las cosas, la investigación de las diferentes formas sólidas de un medicamento puede conducir al desarrollo de nuevos productos con propiedades mejoradas, tales como mayor estabilidad, que resultan ventajosos y deseables en operaciones de procesamiento farmacéutico a gran escala.

El Examinador debe tener en cuenta que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que las formas polimórficas reivindicadas existen. Esta aproximación conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes. En este caso, el hecho que pudiera existir eventualmente una mínima motivación general para llevar a cabo

³ Sherry L. Morissette, et. Al., "High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids". Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 275– 300.

trabajo experimental para determinar si hay otras formas físicas (formas cristalinas), no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención) obvio o evidente; si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. **El que sea obvio intentar, no necesariamente hace obvia la invención.**

Recordemos también que el hecho de utilizar herramientas conocidas en el estado de la técnica no desvirtúa automáticamente el nivel inventivo de una invención, dado que es necesario valerse de las herramientas existentes en la técnica para así poder seguir avanzando en los desarrollos tecnológicos. El Examinador parece desatender la jurisprudencia establecida por el Tribunal de Justicia Andino, que con relación al nivel inventivo en el área de los inventos químicos y biotecnológicos ha manifestado que frecuentemente “...**aplicando procedimientos conocidos** pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia...”, pero que “...por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”⁴

Adicionalmente, como también lo ha determinado el Tribunal Andino de Justicia, “lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo “que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad”. Lo evidente consiste en la “certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar, cierto, claro, patente y sin la menor duda”. Continúa el Tribunal diciendo que “una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.”⁵

Así las cosas, durante el análisis de una solicitud de patente, el Despacho debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar a la solución inventiva reclamada. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas como logros apuntados por el estado de la técnica.

De hecho, quiero anotar que el desconocimiento de las estructuras cristalinas polimórficas específicamente reivindicadas en la presente solicitud, y la especificidad de los métodos

⁴ Proceso 105-IP-2000, página 7, líneas 45 a 50.

⁵ Proceso 10-IP-2009, página 12, párrafos 5 y 6.

reclamados y sus condiciones, constituye innegablemente la evidencia de que se está frente a una “estructura cristalina inesperada”, con lo cual cumpliría el requisito de patentabilidad de nivel inventivo, como bien lo señala el Examinador al establecer que dichas formas son novedosas. El Examinador parece rechazar el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que establece que un compuesto tiene nivel inventivo cuando (i) el compuesto tiene estructura inesperada, o (ii) cuando el compuesto exhibe un uso o un efecto sorprendente.⁶

Como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, el carácter novedoso e inventivo de un polimorfo en particular y de los polimorfos de la presente invención yace en el hecho de que, (i) es imposible para una persona medianamente versada en el arte, determinar, *a priori*, la existencia de polimorfos específicos para un compuesto dado; (ii) es imposible saber, a priori, si una forma cristalina específica existe hasta que no se haga el trabajo experimental que conduzca a la obtención de dicho cristal; (iii) es imposible predecir el acercamiento experimental para obtener un cristal de manera eficiente ya que su producción depende de múltiples factores como son la temperatura, la agitación, la velocidad de enfriamiento, la naturaleza del disolvente(s), la cantidad de disolvente(s), la pureza del disolvente, etc.; (iv) si el cristal llega a producirse eficientemente, no es posible predecir sus parámetros fisicoquímicos, como tampoco es posible predecir cual será por ejemplo sus propiedades específicas.

Adicionalmente, me permito señalar que el Examinador no da respuesta a la solicitud realizada en mi respuesta al primer examen de fondo, en donde respetuosamente insto al Examinador a indicar por qué si la SIC ha determinado que un experto en la materia no puede (sin necesidad de experimentación excesiva) predecir la estructura de formas sólidas como son los pseudopolimorfos, ni su forma de obtención, para el caso particular de la sal cristalina aquí reivindicada el Examinador afirma que el desarrollo de la forma reivindicada carece de actividad inventiva alguna.

En conclusión, no existe motivación alguna en D1 para que la persona medianamente versada en la materia buscara obtener una forma cristalina del compuesto, y menos aún en D3, que es un documento de conocimiento general. El método desarrollado en la presente invención establece de manera clara y precisa las condiciones que se deben tener en cuenta para obtener los polimorfos de la sal de ácido málico del compuesto N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, ninguna de las cuales se encontraba enseñada en D1 y menos aún en el documento general D3.

⁶ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

iii) Por último, me permito presentar nuevamente los siguientes datos, que el Examinador desestima, en donde se evidencia las características superiores de las formas cristalinas reivindicadas:

- el cristal de Formula I presenta una pureza del 98% con menos de un 2% de impurezas y que no muestra degradación significativa en estudios de estabilidad;
- la higroscopicidad de la Forma I es muy baja, absorbiendo menos del 0.5% de agua en un rango de 0-90% de humedad relativa. En contraste la Forma II es muy higroscópica, absorbiendo un 15% de humedad en el mismo rango de humedad relativa;
- la Forma I se funde a aproximadamente a 196°C, mientras que la Formula II se funde a 181°C;
- los datos TGA para la forma cristalina I no muestra una perdida significativa de peso al alcanzar el punto de fusión, lo que es indicativo de la ausencia de solvente residual y/o agua retenida en los cristales.

De acuerdo con lo anterior, y teniendo en cuenta las disposiciones del Tribunal Andino de Justicia, que establece que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad, y que el Manual Andino de Patentes indica que las propiedades ventajosas constituyen indicios aceptables de nivel inventivo, además de una estructura inesperada⁷, las formas cristalinas reclamadas en el Capitulo Reivindicatorio Modificado gozan de nivel inventivo frente a los antecedentes citados por el Examinador.

iv) Por último, me permito reiterar que la presente invención ha sido concedida en numerosas jurisdicciones, como se demuestra en el listado adjunto.

Si bien la SIC repetidamente ha argumentado que las concesiones de patentes en otros países no influyen la decisión de patentamiento de solicitudes nacionales en Colombia, en cuanto a nivel inventivo se refiere, llamo la atención del Examinador sobre el hecho que la evaluación del requisito de nivel inventivo es equivalente entre muchas de las legislaciones que han concedido esta patente y la legislación colombiana, por lo que resulta a todas luces inconsecuente e incoherente que hasta el momento en esas jurisdicciones se acepte el carácter inventivo de la invención reivindicada, pero en la colombiana, aunque conceptualmente el significado sea el mismo, se niegue, por lo de más, basándose en premisas subjetivas, tal como lo demostré anteriormente.

⁷ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 4.6.1. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

invención reivindicada, pero en la colombiana, aunque conceptualmente el significado sea el mismo, se niegue, por lo de más, basándose en premisas subjetivas, tal como lo demostré anteriormente.

De nuevo, aunque las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es completamente cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

Así las cosas, solicito respetuosamente a ese despacho pronunciarse claramente sobre los hechos y elementos concluyentes que conducen a la SIC a evaluar el nivel inventivo de una manera diferente a la realizada por ejemplo por las oficinas de incluidas en el listado adjunto. No se entiende como pueden todas estas oficinas de manera independiente llegar a la misma conclusión, y la SIC a una exactamente contraria, aunque la legislación que define el requisito de nivel inventivo sea equivalente entre todas estas jurisdicciones.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 0538 han sido resueltas y por consiguiente, solicito respetuosamente se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad en tanto no se desvirtuó ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



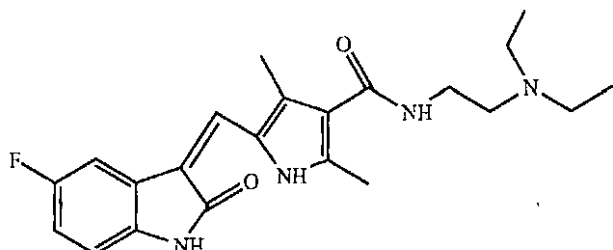
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Anexo 1: Graeme, D., et al "An experiment in crystal structure prediction by popular vote". Crystal Growth & Design. Vol. 6, no. 9. Pages 1985-1990. 2006.
- Listado de países que han concedido esta solicitud de patente.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

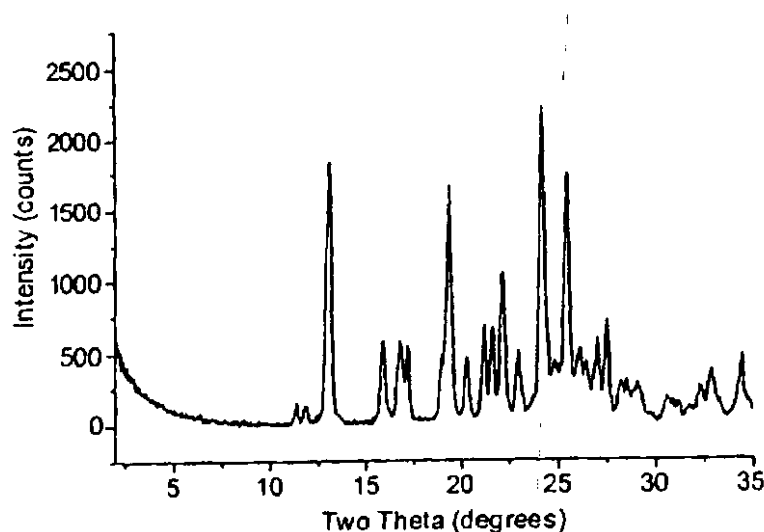
(Primer Examen de Fondo)

1. Un cristal anhidro de la sal del ácido málico correspondiente a la Forma I del compuesto



caracterizada porque presenta unos picos de difracción característicos a 13,2, 19,4, 24, 2 y 25,5 grados dos teta, en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

2. Un cristal anhidro de la sal del ácido málico correspondiente a la Forma I de la Reivindicación 1, caracterizado porque presenta el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo

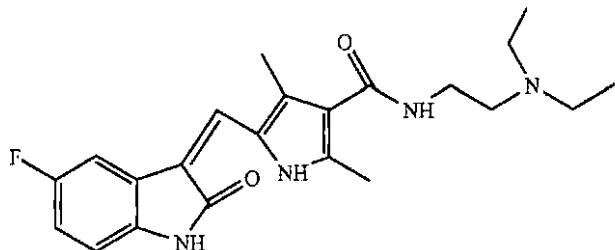


3. El Cristal de las Reivindicaciones 1 o 2 que comprende como máximo un 2% en peso de agua y un punto de fusión de mínimo 190°C.

4. Un método para preparar un cristal anhidro de la sal del ácido málico de N-[2-diethylamino)etil]5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida correspondiente a la Forma I que presenta un patrón de difracción de rayos X de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende:

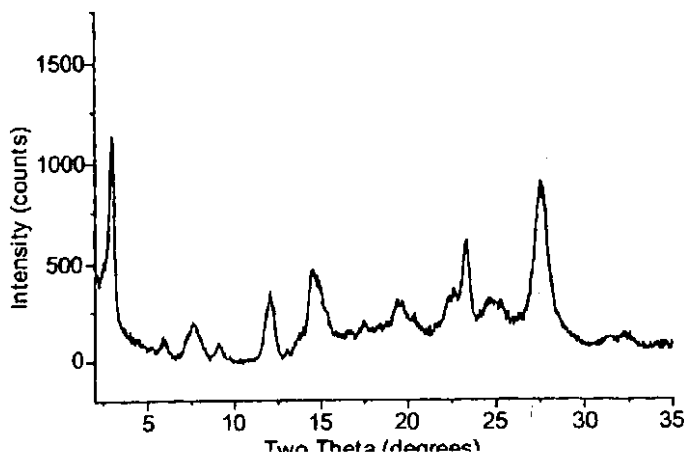
- Combinar
 - el ácido málico,
 - la N-[2-dietilamino)etil]5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, y
 - un solvente;
 - inducir la cristalización de la sal manteniendo una o más de las siguientes condiciones:
 - una diferencia entre la temperatura inicial y final de la solución de cristalización de máximo 100°C;
 - una velocidad de enfriamiento de máximo 50°C/h;
 - no siembra;
 - una relación de supersaturación de máximo 10,
 - no precipitante y/oy/o combinación de las anteriores.
5. El método de la Reivindicación 4, en el que el ácido málico es L-málico.
6. El método de la Reivindicación 4, en el que una o más condiciones son:
- una diferencia entre la temperatura inicial y final de la solución de cristalización de máximo 50°C;
 - una velocidad de enfriamiento es de máximo 20°C/h;
 - una relación de supersaturación es de máximo 5 y/o
- una combinación de las anteriores.
7. El método de la Reivindicación 6, en el que una o más condiciones son:
- una diferencia entre la temperatura inicial y final de la solución de cristalización de máximo 25°C;
 - una velocidad de enfriamiento de máximo 2°C/h;
 - una relación de supersaturación de máximo 1,5 y/o
- una combinación de las anteriores.
8. El método de la Reivindicación 7, en el que la temperatura inicial y final de la solución de cristalización son iguales.
9. El método de la Reivindicación 4, en donde el solvente es seleccionado entre acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, tolueno, n-butanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetona, agua y combinación de los mismos.

10. Un cristal anhidro de la sal del ácido málico correspondiente a la Forma II del compuesto



caracterizada porque presenta unos picos de difracción característicos a 3.0, 12.1, 14.5 y 27.7 grados dos teta, en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

11. Un cristal anhidro de la sal del ácido málico correspondiente a la Forma II de la Reivindicación 10, caracterizado porque presenta el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo



12. El cristal anhidro de Forma II de las Reivindicaciones 10 y 11 que absorbe al menos un 5% en peso de agua tras exposición a un ambiente con humedad relativa de 80%, y que además presenta un punto de fusión de máximo 185°C.

13. Un método para preparar un cristal anhidro Forma II de la sal del ácido málico de N-[2-diethylamino)etil]5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida que presenta un patrón de difracción de rayos X de acuerdo con cualquiera las Reivindicaciones 10 y 11, que comprende:

- Combinar

- el ácido málico,
- la N-[2-diethylamino)etil]5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, y

- un solvente;
- inducir la cristalización de la sal manteniendo una o más de las siguientes condiciones:
 - una diferencia entre la temperatura inicial y final de la solución de cristalización de al menos 25°C;
 - una velocidad de enfriamiento de al menos 25°C/h;
 - sembrar;
 - una relación de supersaturación de al menos 2,
 - presencia de un precipitante y/o una combinación de las anteriores
- 14. El método de la Reivindicación 13, en el que el ácido málico es L-málico.
- 15. El método de la Reivindicación 13 en el que una o más condiciones son:
 - una diferencia entre la temperatura inicial y final de la solución de cristalización de al menos 50°C;
 - una velocidad de enfriamiento de al menos 100°C/h;
 - una relación de supersaturación de al menos 5 y/o una combinación de las anteriores
- 16. El método de la Reivindicación 15 en el que una o más condiciones son:
 - una diferencia entre la temperatura inicial y final de la solución de cristalización de al menos 100°C;
 - una velocidad de enfriamiento de al menos 300°C/h;
 - una relación de supersaturación de al menos 10 y/o una combinación de las anteriores.
- 17. El método de la Reivindicación 13, en donde el solvente es seleccionado entre metanol, agua, mezclas de tetrahidrofurano/agua, y combinación de los mismos.

Perspective

An Experiment in Crystal Structure Prediction by Popular Vote

Graeme M. Day^{*†} and W. D. Sam Motherwell[‡]

Department of Chemistry, University of Cambridge, Lensfield Road, Cambridge, UK, CB2 1EW, and
The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, UK, CB2 1EZ

Received May 28, 2006; Revised Manuscript Received July 5, 2006

Ⓜ This paper contains enhanced objects available on the Internet at <http://pubs.acs.org/crystal>.

ABSTRACT: The ability to identify the crystal structures of small molecules by visual inspection, given a list of computer-generated low-energy possibilities, has been tested in an experiment conducted at an international crystallographic conference. The surprising result of the test was that the experimentally observed crystal structures were the least popular of five choices for the two molecules included in the test, casting doubt on the reliability of crystallographic intuition as a complement to computational methods in crystal structure prediction.

Introduction

Crystal structure prediction (CSP), a developing area of computational materials chemistry, has progressed to the point that the best methods can usually produce, at least for small rigid molecules, a short list of computer-generated crystal structures that we can be confident will contain the observable structures, starting from no more than the molecular diagram.¹ The calculated ordering of energies is almost always used to choose the most likely crystal structure from the list of calculated possibilities, and the energies of the potential structures are often very close, so that the calculated order of stability is very sensitive to small errors in the model used to evaluate lattice energies. Furthermore, which of these computer-generated crystal structures results from a particular crystallization experiment is influenced by inadequately understood kinetic influences during nucleation and growth. The goal of crystal structure prediction therefore prompts the question: what can we use to distinguish those crystal structures that will be observed from the many unobservable but energetically competitive alternatives? Energy calculations can, of course, always be improved, through parametrization of atom–atom model potentials² or the development of more sophisticated approaches to calculating lattice energies.³ Furthermore, dynamics simulations give access to free energies, to account for temperature and pressure effects,⁴ and sophisticated simulations of crystal nucleation might provide insight into kinetic factors.⁵ What has been relatively

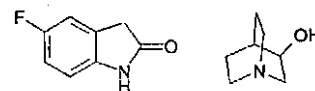


Figure 1. Molecular diagrams of 5-fluoro-2-oxindole, molecule I (left) and 3-quinuclidinol, molecule II (right).

Table 1. Crystal Data for 5-Fluoro-2-oxindole (I) and 3-Quinuclidinol (II)^a

	I	II
chemical formula	C ₈ H ₆ FNO	C ₇ H ₁₃ NO
fw	151.14	127.18
crystal system, space group	monoclinic, <i>P</i> 2 ₁	monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
temperature/K	180(2)	120(2)
<i>a</i> , Å	4.3901(3)	6.4549(3)
<i>b</i> , Å	7.1531(5)	10.4034(4)
<i>c</i> , Å	11.0189(8)	10.1283(5)
β , deg	92.880(3)	92.9420(10)
<i>V</i> , Å ³	345.59(4)	679.25(5)
<i>Z</i>	2	4
<i>D</i> (calcd), g cm ⁻³	1.452	1.244
μ (Mo K α), mm ⁻¹	0.115	0.083
<i>R</i> ₁	0.0329	0.0597
<i>wR</i> ₂	0.0822	0.1513

^a CIFs of both structures are deposited as Supporting Information.

unexplored to date is the usefulness of crystallographic intuition or experience. Through working with and analyzing crystal structures as part of daily research, does the crystallographer develop experience that can be used to visually distinguish between “good” and “bad” crystal structures, to pick out from a small set which structure is most likely to be observed? If such an ability could be established, it would supplement the usefulness of current computational methods whereby calculations provide a “short list” of likely crystal structures from which

^{*} To whom correspondence should be addressed. Tel +44 (0) 1223 336390. E-mail: gmd27@cam.ac.uk.

[†] Department of Chemistry, University of Cambridge, Lensfield Road, Cambridge, UK, CB2 1EW.

[‡] The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, UK, CB2 1EZ.

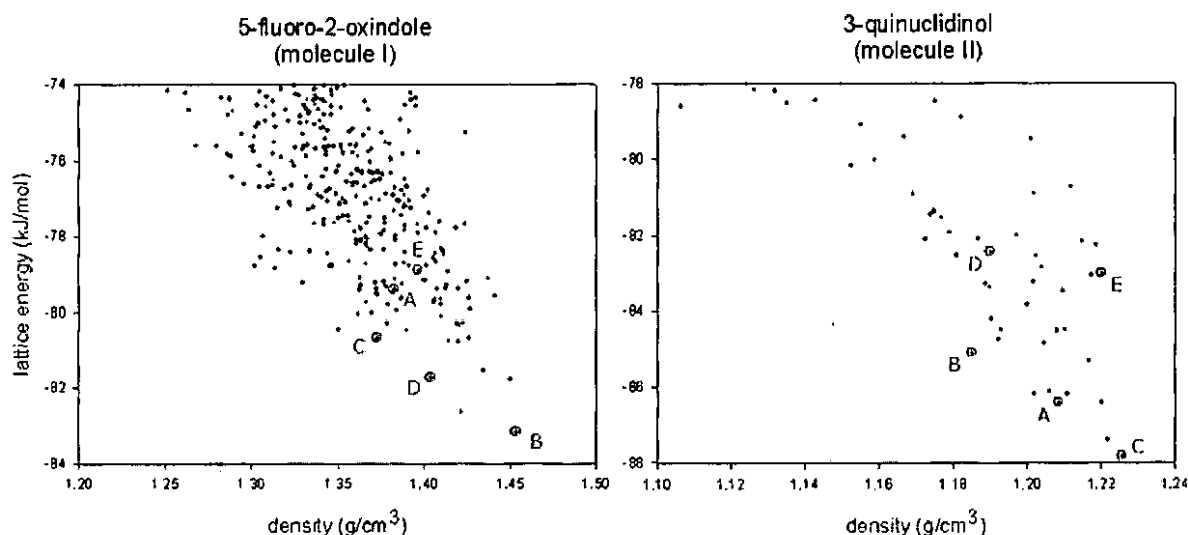


Figure 2. Calculated lattice energy vs density plots for 5-fluoro-2-oxindole (left) and 3-quinuclidinol (right). Each point is a distinct crystal structure and the structures included in the test are highlighted in red.

an experienced crystallographer could choose the most likely. Furthermore, an exploration of the criteria used in making such judgments could guide the future development of modeling methodologies.

To test the idea, an experiment was designed with some similarities to a weight-judging competition described in a 1907 letter by Francis Galton,⁶ where visitors to a cattle show were challenged to correctly guess the weight of an ox. His results (the distribution of guesses was found to have value in accurately estimating the animal's weight) were presented as an "investigation into the trustworthiness and peculiarities of popular judgments". Indeed, intuitions and hunches do play a role in guiding almost all forms of research, so investigations into their reliability are both interesting and valuable. A century since Galton's investigation, we present the curious results of our similar experiment, with the challenge changed to the prediction of crystal structures by visual inspection: the recent congress of the International Union of Crystallography (IUCr) (Florence, August 2005) was chosen as a venue.

Ⓜ Readers are invited to take the crystal structure prediction test before reading the results of this paper.

Methods

We selected a small set of rigid molecules available from Aldrich but not published in the Cambridge Structural Database (CSD). We then determined the crystal structures of two of these (Figure 1) in our own laboratory⁷ (Table 1): 5-fluoro-2-oxindole (which we will refer to as molecule I) and racemic 3-quinuclidinol (molecule II).

Crystal structures were generated by computational methods of searching for low-energy packing possibilities for both molecules. CSP calculations were performed in the same way as in our previous studies of similar molecules.⁸ The computational details are unimportant to the test but are available as Supporting Information. What is important is that crystal structures were computer-generated in a way that the low-energy packing possibilities of each molecule were explored reasonably completely (nine of the most common space groups were searched, which cover about 90% of known molecular crystal structures) and that a high-quality energy model was used to energy minimize the resulting crystal structures (using a rigid molecular geometry throughout, fixed from isolated molecule quantum mechanical calculations). Once the set of low-energy crystal structures had been generated, a subset was chosen to be included in the test. For both molecules, five of the calculated crystal structures were chosen as follows:

- (1) the calculated global minimum in lattice energy

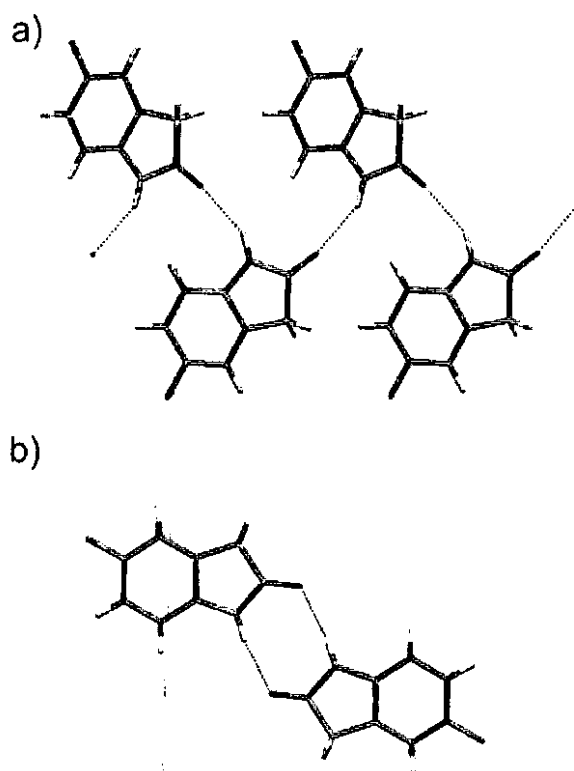


Figure 3. Hydrogen bond (a) chains and (b) dimers found in the low energy crystal structures of 5-fluoro-2-oxindole (molecule I). Grey = carbon, blue = nitrogen, red = oxygen, yellow = fluorine, white = hydrogen. Packing diagrams of all five structures are available as Supporting Information.

- (2) the lattice energy minimum corresponding to the observed crystal structure for each molecule⁹ (in neither case did the global minimum correspond to the observed crystal structure)

- (3) three additional targets chosen as a representative sample of the low-energy computer-generated crystal structures

The five structures for each molecule were randomly labeled A–E; these are highlighted on plots of the lattice energies and densities of all low-energy computer-generated crystal structures (Figure 2).

For molecule I, both dimer and catemer hydrogen-bond motifs (Figure 3) appear in the set of low-energy crystal structures, so examples were chosen of each (two dimer structures with clearly different packing

Table 2: Space Group, Energies, and Hydrogen Bonding Information on the Five Putative Crystal Structures of 5-Fluoro-2-oxindole (Molecule I)

structure	space group ^a	packing and hydrogen bonding	$d(N\cdots O)$ (Å)	calculated density (g/cm ³)	lattice energy (kJ/mol)
A ^b	$P2_1$	buckled sheets of hydrogen-bond chains	2.988	1.382	-79.38
B ^c	$P1$	stepped sheets of hydrogen-bond dimers	2.942	1.453	-83.17
C	$P2_1/c$	planar sheets of hydrogen-bond chains	2.904	1.373	-80.67
D	$P2_1/n$	buckled sheets of hydrogen-bond dimers	2.972	1.404	-81.72
E	$P2_1/n$	helical hydrogen bond chains	2.922	1.396	-78.87

^a In the setting as presented in the test. ^b Observed structure. ^c Global minimum in lattice energy.

Table 3: Space Group, Energies, and Hydrogen Bonding Information on the Five Putative Crystal Structures of Racemic 3-Quinuclidinol (Molecule II)

structure	space group ^a	hydrogen bonding	$d(N\cdots O)$ (Å)	calculated density (g/cm ³)	lattice energy (kJ/mol)
A	$P2_1/n$	homochiral chains along b, neighboring chains in the a and c directions are antiparallel and parallel, respectively	2.492	1.208	-86.42
B	$Pbca$	racemic chains along c, neighboring chains in the a and b directions are antiparallel and parallel, respectively	2.465	1.185	-85.11
C ^b	$P2_1/n$	racemic chains along [101], neighboring chains along b are antiparallel aligned and all chains in the (ac) plane are parallel	2.483	1.226	-87.85
D	$P2_1/n$	racemic chains along a, neighboring chains in the b and c directions are parallel and antiparallel, respectively	2.518	1.190	-82.44
E ^c	$P2_1/n$	racemic chains along [101], neighboring chains along b are antiparallel aligned and all chains in the (ac) plane are parallel	2.596	1.220	-83.00

^a In the setting as presented in the test. ^b Global minimum in lattice energy. ^c Observed structure.

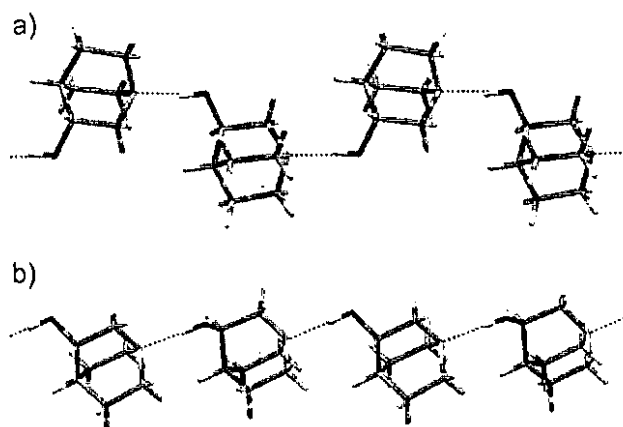


Figure 4. Hydrogen-bond chains in two of the low energy crystal structures of 3-quinuclidinol (molecule II): (a) structure A and (b) structure E. Packing diagrams of all five structures are available as Supporting Information.

of the dimer units and three chain structures, with varying chain geometry and alignment of chains). Some details of the five structures are presented in Table 2.

The low-energy crystal structures of molecule II are much more similar. The hydrogen bonding is the same in all of the structures — chains of $O-H\cdots N$ hydrogen-bond chains (Table 3). Most of the crystal structures contain chains with alternating R and S enantiomers (e.g., Figure 4b), while some contain homochiral chains (e.g., Figure 4a). The differences between structures are much more subtle than for molecule I, and so we considered this a more difficult test.

The procedure for the test was as follows: a poster advertising the crystal structure prediction competition was displayed at the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) exhibition stand at the IUCr conference, and a monetary prize was offered to increase the popularity of the experiment.¹⁰ Participants were allowed to enter guesses for either or both molecules and, to keep conditions as controlled as possible, were asked to work alone, could not take the structures away from the

stand, and were allowed a maximum of 15 min for each molecule. Three views of each crystal structure were supplied in paper form, along with the calculated densities, space groups, and conditions of crystal growth (the forms used in the test are provided in Supporting Information), and a computer was available to visualize and analyze all of the structures, using the Mercury crystal structure analysis program.¹¹ Participants were asked to choose their three favorite structures and rank these as 1 (judged as most likely to be the real crystal structure), 2, and 3. The entry forms also included questions regarding the length and type of crystallographic experience of the entrant and for comments on the criteria used to judge the structures.

Results and Discussion

We received 50 entries for molecule I and, as might be expected, fewer people tried their luck with the seemingly more difficult molecule II: only 38 entries were received for this molecule. There was a mix of experience among the participants, ranging from graduate students to lifelong crystallographers with over 30 years of experience. The distributions of guesses, categorized by the participants' experience, are presented in Figure 5. (Note that not all entries listed second and third choices: 49 and 44 of the 50 gave second and third choice guesses for molecule I, respectively, while 37 gave second and third choices for molecule II.)

We first tested the data against the hypothesis that the guesses were random, in which case each crystal structure should have received the same number of guesses. A χ^2 test against this hypothesis shows that, for molecule I, the observed deviation from such an even distribution is significant at a level greater than 0.005 (> 99.5% confidence that the observed trend is significant); there were real preferences expressed for certain structures over others. The second choices were also unevenly distributed. However, within the third choices, the five structures were equally popular. The differences in popularity of the five crystal structures of molecule II were less pronounced, and

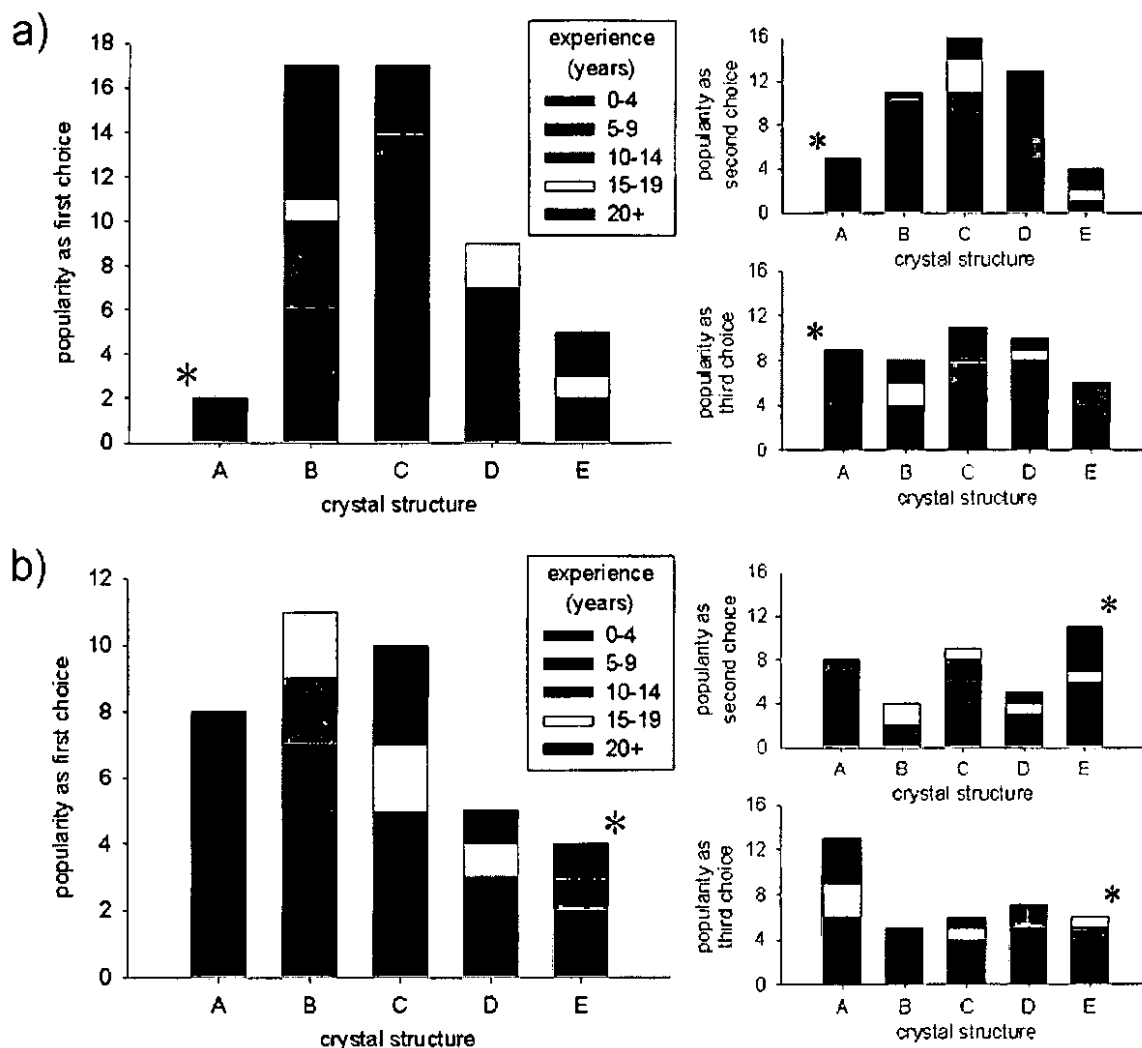


Figure 5. Distribution of first guesses among the proposed crystal structures of (a) molecule I (5-fluoro-2-oxindole) and (b) molecule II (3-quinuclidinol). The bar charts are colored by the number of years crystallographic experience of the participants. The experimentally observed structures are indicated by an asterisk.

statistical tests show that the data do not differ significantly from the case in which all structures were equi-popular (the observed deviations are only significant at a 0.25 confidence level). Either there were no features of the low-energy crystal structures of molecule II that lead to consistent preferences or the sample size of 38 was not large enough to confirm such preferences.

It is clear from Figure 5a that structures B and C were preferred for molecule I, while structure A—the true crystal structure of 5-fluoro-2-oxindole—was the least favorite, collecting only 2 of 50 votes. In fact, of the 44 participants who assigned first, second, and third structures, only 16 (36%) had the correct structure among these three; there was a clear aversion to this crystal structure. While there is a low confidence in the significance of the molecule II results, it is interesting to note that the observed crystal structure of 3-quinuclidinol was also the least popular among the five options—in total, of 88 entries for the two molecules, only six (7%) gave one of the observed crystal structures as first preference. While the distribution of guesses does vary with the length of crystallographic experience (Figure 5), there is no indication that longer experience leads to improved ranking of the correct crystal structures.

The unexpected outcome raises the question of how the participants made their choices, and it is noteworthy that the global minimum energy structure was one of the most popular for both molecules (the global minimum was one of the two most popular for molecule I and the second most popular for molecule II). Not being supplied with the calculated lattice energies, the two obvious criteria for those thinking in terms of packing energy are the crystal density—the most dense having the greater van der Waals contribution to the lattice energy—and quality of specific interactions, such as hydrogen bonds. Some stated that the density was a part of their criteria, but the distribution of guesses does not show this as an overall determinant of the predictions: for both molecules, the least dense of the five structures (C for molecule I, B for molecule II) was the most popular first choice, with the most dense either equally popular (B for molecule I) or second most popular (C for molecule II). Hydrogen-bond geometries also might have played a role. The N···O hydrogen-bond distances were ordered $C < E < B < D < A$ for molecule I and $B < C < A < D < E$ for molecule II, and shorter donor–acceptor distances are normally thought to give stronger hydrogen bonds. Although only 9 of 50 (molecule I) and 5 of 38 (molecule II) people mentioned hydrogen-bond geometry in their criteria, the most

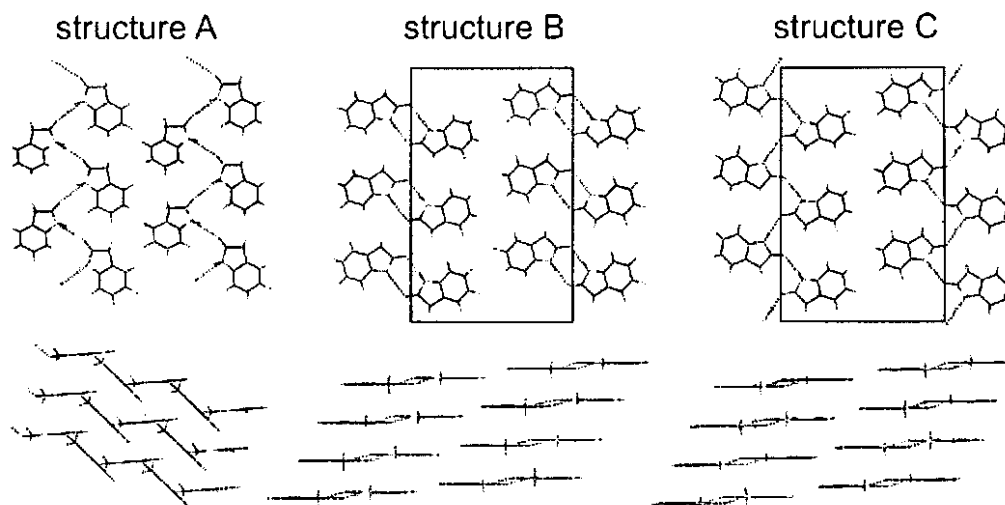


Figure 6. Hydrogen bonding (top) and stacking (bottom) in structures A, B, and C for 5-fluoro-2-oxindole. Grey boxes are included to highlight the areas of similar packing between structures B and C.

popular structure for each molecule had the shortest hydrogen bonds and the least popular structure had the longest hydrogen bonds.¹²

The most popular crystal structures for molecule I (B and C) show the most planar packing of molecules (Figure 6) and, despite the differing hydrogen bonding, have remarkably similar molecular arrangements; non-hydrogen-bonded molecules (highlighted by gray boxes in Figure 6) are arranged in almost exactly the same way. That B and C received the same number of first votes shows that there was no consistent preference for chain or dimer hydrogen bonding, and it was the overall packing of molecules in these two structures that was attractive. Some participants expressed a belief that the C–H...F and F...F interactions between dimers (B) and chains (C) seemed favorable, although these contacts are longer than the sum of van der Waals radii.

Conclusions

A first controlled test of crystallographers' ability to visually select the correct crystal structure from a short list generated by crystal structure prediction calculations has been performed. We anticipated at worst an even distribution of guesses, showing no discriminatory ability in visual assessment of crystal structures, and expected to find a preference among the guesses for the real, experimentally obtained structures. Instead, we found that, for one of the molecules (I), the "correct" crystal structure was least popular by a significant margin. For the other (molecule II) whose crystal structures were less easily distinguished, there was only weak evidence for a consistent preference being given to some structures over others, although again the experimentally observed structure was least popular as first choice. The results of this experiment cast doubts on our initial hunches or intuition when it comes to the "goodness" of a proposed crystal structure. Undoubtedly, with no time constraint and access to everyday research tools—be they databases, molecular modeling, or visualization software—the results might have been different.¹³ Testing crystallographers' abilities to judge computer-generated crystal structures with his or her normal tools at hand would be an interesting further investigation but beyond the scope of this study.

Acknowledgment. The authors thank Andrew Trask and Delia Haynes for discussions while organizing the test. Tomislav

Friščić for growing crystals of molecule II, and Frank Allen, Gary Battle, James Chisholm, Owen Johnson, Elua Pidcock, Susan Robertson, and Steve Salisbury of the Cambridge Crystallographic Data Centre for help in running the experiment. We thank Dr. J. E. Davies for X-ray data collection and structure determination.

Supporting Information Available: (1) Details of the small manual screen for crystal structures of molecules I and II. (2) Computational details of the lattice energy search. (3) Forms used in the test, including the packing diagrams and crystal information for the five calculated structures of both molecules. (4) CIFs of the experimentally determined crystal structures of 5-fluoro-2-oxindole and 3-quinuclidinol. (5) CIFs of the 10 calculated structures (five for each molecule). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References

- (1) Day, G. M.; Shan, N.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W. *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 1327–1340.
- (2) Price, S. L. *CrystEngComm* **2004**, *6*, 344–353.
- (3) Gavezzotti, A. *CrystEngComm* **2003**, *5*, 429–438.
- (4) Day, G. M.; Price, S. L.; Leslie, M. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 10919–10933.
- (5) Hamad, S.; Moon, C.; Catlow, C. R. A.; Hulme, A. T.; Price, S. L. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 3323–3329.
- (6) Gallon, F. *Nature* **1907**, *75*, 450–451.
- (7) Both molecules were subjected to a small manual screen of crystallization conditions, more details of which are provided as Supporting Information. The crystal structure of molecule I was solved from a crystal grown by slow evaporation from a 1:1 acetone/water solution. The crystal structure of molecule II was originally solved from a crystal grown from a toluene solution at high supersaturation. After the test, a higher-quality crystal structure of molecule II was determined from a crystal grown from acetonitrile.
- (8) Day, G. M.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W. *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 1023–1033.
- (9) The energy minimized version of the experimentally observed crystal structures were used in the test instead of the X-ray determined structures because this is the situation in true crystal structure prediction studies, where predictions are made based on the calculated structures before a structure is determined by experimental methods.
- (10) The prize was generously donated by the Cambridge Crystallographic Data Centre, and any participants correctly guessing a crystal structure were entered in a draw.
- (11) Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van de Sreek, J. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 453–457.
- (12) Most participants (37 of 50 for molecule I and 27 of 38 for molecule II) indicated that they analyzed the structures in Mercury, so they could measure the geometries of intermolecular contacts, such as

20

hydrogen bonds. The sample size of people who only used the printed packing diagrams, which had no intermolecular distances shown, are too small to assess whether the lack of such information significantly affected the choice of structures.

- (13) In the case of 5-fluoro-2-oxindole, an analysis of the Cambridge Structural Database (CSD) of all published molecular crystal structures might have been misleading. The non-fluorinated 2-oxin-

dole has one reported crystal structure (CSD refcode ZOYLII), with hydrogen-bond dimers instead of the chains seen in 3-fluoro-2-oxindole. A wider search of the CSD shows a nearly equal distribution of dimers and chains in molecules containing the same NH-C=O fragment in a planar five-membered ring.

CC060313R

21
19

CONTRAPARTES CONCEDIDAS

Country	Application#	Patent Number	Grant Date
A.R.I.P.O.	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Australia	2002324684	2002324684	18-Jan-07
Canada	2455050	2455050	20-Feb-07
Chile	1846-2002	44.155	30-Sep-08
China P.R.	ZL02815892.X	ZL02815892.X	3-Dec-08
Eurasian Patent Convention	200400183/26	6445	29-Dec-05
Georgia	AP2002008053	P3777	27-Mar-06
Hong Kong	4109465.3	HK1066542	10-Jul-09
Indonesia	W-00 2004 00270	IDP0023710	30-Jun-09
Japan	2003-521228	4159988	25-Jul-08
Korea South	10-2004-7002173	639281	20-Oct-06
Malaysia	PI20023032	MY-139383-A	30-Sep-09
Mongolia	3310	2426	17-Nov-04
Morocco	27522	27058	20-Dec-04
New Zealand	531232	531232	10-Mar-05
Norway	20041054	326508	15-Dec-08
O.A.P.I.	1200400044	12650	24-Dec-04
South Africa	2004/00706	2004/0706	25-May-05
Singapore	200400122-8	102201	31-Oct-05
Taiwan	91118419	I269796	1-Jan-07
Ukraine	2004021084/M	76483	15-Aug-06
Uzbekistan	UZIAP20040043	IAP 03171	24-Aug-06
Central African Republic	1200400044	12650	24-Dec-04
Benin	1200400044	12650	24-Dec-04
Burkina Faso	1200400044	12650	24-Dec-04
Cameroon	1200400044	12650	24-Dec-04
Chad	1200400044	12650	24-Dec-04
Congo	1200400044	12650	24-Dec-04
Gabon	1200400044	12650	24-Dec-04
Equatorial Guinea	1200400044	12650	24-Dec-04
Guinea-Bissau	1200400044	12650	24-Dec-04
Guinea	1200400044	12650	24-Dec-04
Ivory Coast	1200400044	12650	24-Dec-04
Mali	1200400044	12650	24-Dec-04
Mauritania	1200400044	12650	24-Dec-04
Niger	1200400044	12650	24-Dec-04
Senegal	1200400044	12650	24-Dec-04
Togo	1200400044	12650	24-Dec-04
China P.R.	2.0051E+11	ZL200510128624	30-Jan-08
Armenia	200400183/26	6445	29-Dec-05
Azerbaijan	200400183/26	6445	29-Dec-05
Belarus	200400183/26	6445	29-Dec-05
Kazakhstan	200400183/26	6445	29-Dec-05
Kyrgyzstan	200400183/26	6445	29-Dec-05
Moldova	200400183/26	6445	29-Dec-05
Russian Federation	200400183/26	6445	29-Dec-05
Tajikistan	200400183/26	6445	29-Dec-05
Turkmenistan	200400183/26	6445	29-Dec-05
Hong Kong	6108404.7	HK1088008	8-Aug-08
Jamaica	18/1/4519	3711	8-Nov-07
Botswana	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Gambia	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Ghana	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Kenya	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Lesotho	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Malawi	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Mozambique	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Sierra Leone	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Sudan	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Swaziland	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Tanzania	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Uganda	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Zambia	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
Zimbabwe	AP/P/2004/002976	AP1660	29-Sep-06
United States	11/740644	7435832	14-Oct-08
Macao	J/000276(420)	J/000276	20-May-09