



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-112331- -00000-0000

Fecha: 2011-09-01 11:54:20

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 63

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____

SALES DE ADICION DE TROMETAMINA CON DERIVADOS DE ACIDO

AZABIFENILAMINO BENZOICO COMO INHIBIDORES 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. 11-112331- -00000-0000

Fecha: 2011-09-01 11:54:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ALMIRALL, 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

3. Montserrat **JULIA JANE**
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

2. Francese **CARRERA CARRERA**
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

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/001549
Publicación Internacional No. WO 2010/102825 A1

Fecha: 11 de marzo de 2010
Fecha: 16 de septiembre de 2010

6

Título (54)

**SALES DE ADICIÓN DE TROMETAMINA CON DERIVADOS DE ÁCIDO
AZABIFENILAMINO BENZOICO COMO INHIBIDORES DE DHODH**

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 213/074

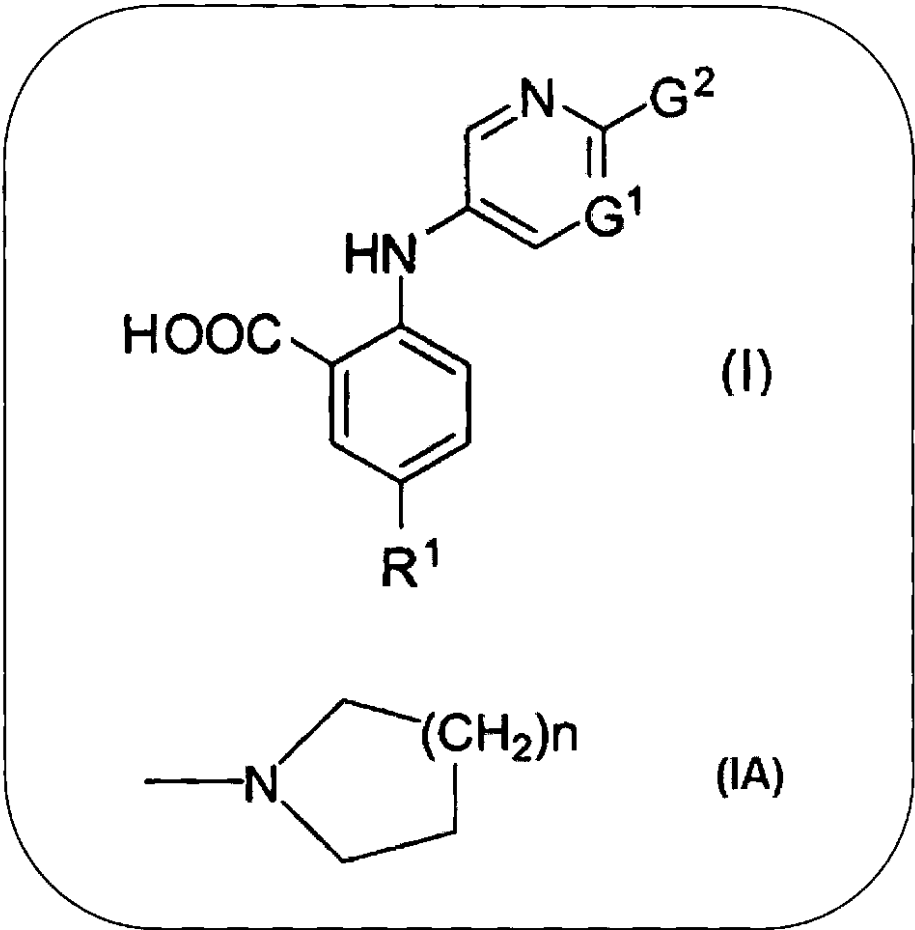
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		EP	13 de marzo de 2009	09382032.2

9	Comprobante de pago No.: 11-0081490	Fecha: 22 de agosto de 2011
	Comprobante de pago No.: 11-0081377	Fecha: 22 de agosto de 2011
	Comprobante de pago No.: 11-0081412	Fecha: 22 de agosto de 2011
	Comprobante de pago No.: 11-0081431	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 8 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$216.000.oo.
☒	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 2010/102825 A1.
☒	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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

Luiz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

car
SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/102825 A1

Descripción:

Páginas 26 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s) 9

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 CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 22

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

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



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



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, **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 Circulo de Bogota, domiciliada en Bogota D.C., con matricula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

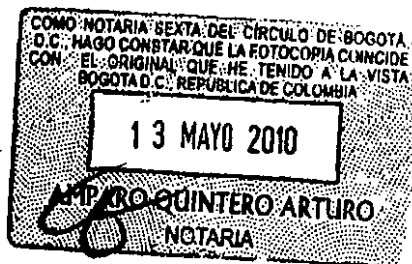
CVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, 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.

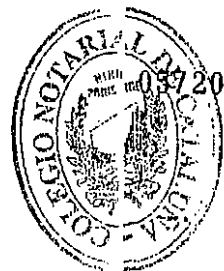
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en 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

Pio Orviz
Apoderados

Pedro Berga





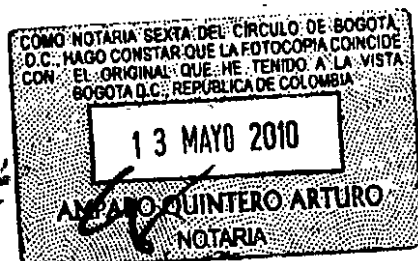
LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE: -----

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 OCEA EN ESTE FOLIO, HA SUDO APOSTILLADO Y ANOTADO EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUNYA, EN EL AÑO 2009, EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUNYA.

901525858



A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

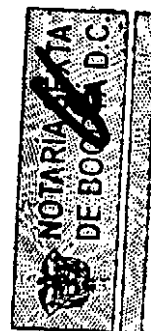
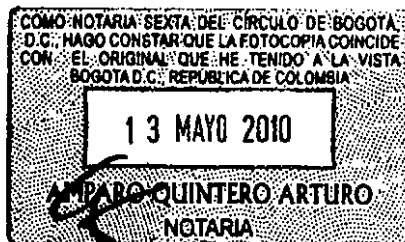
1. País **ESPAÑA**-----
2. El presente documento público -----
3. ha sido firmado por DON SALVADOR CARBALLO CASADO -----
4. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de don Pio Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de --- representación, en representación de ALMIRALL, S.A.,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

CERTIFICADO

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



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.

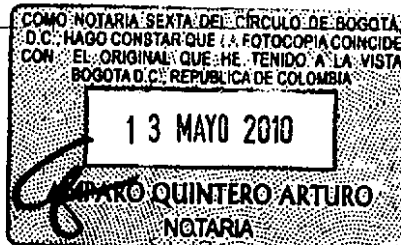
CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE 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 SANTAFE 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:

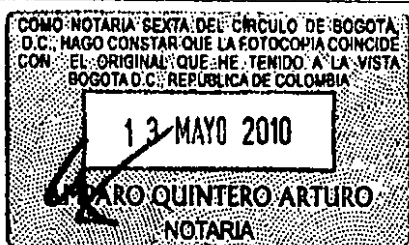
E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA 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:

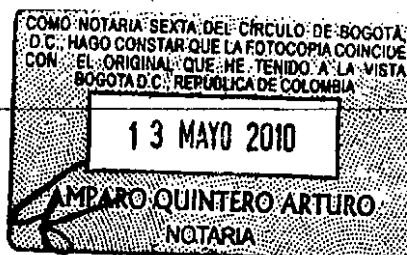
QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, 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	IDENTIFICACION
DIRECTOR	
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	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

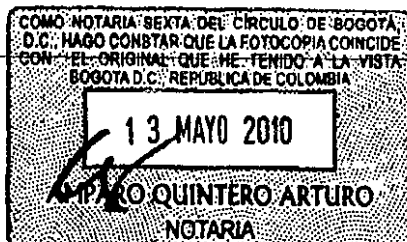
CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES 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

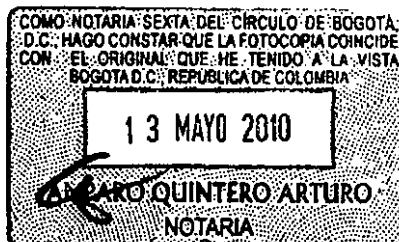
PAGINA: 3 de 3

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

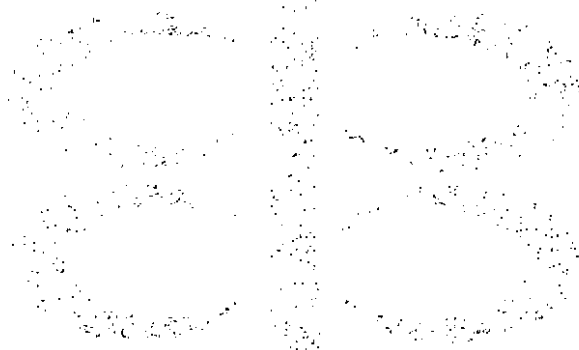
Esteban Q



* * *

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 -----

Carlos Alberto Gallón Giraldo
CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

19066425
C.C. 19066425

3473611
TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE CAVELIER ABOGADOS



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.



ES FIEL Y VEINTIDOS 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)



(10) International Publication Number
WO 2010/102825 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 213/74 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) A61P 33/06 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/001549

(22) International Filing Date:

11 March 2010 (11.03.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09382032.2 13 March 2009 (13.03.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **ALMIRALL, 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 Laurea Miro, 408-410,

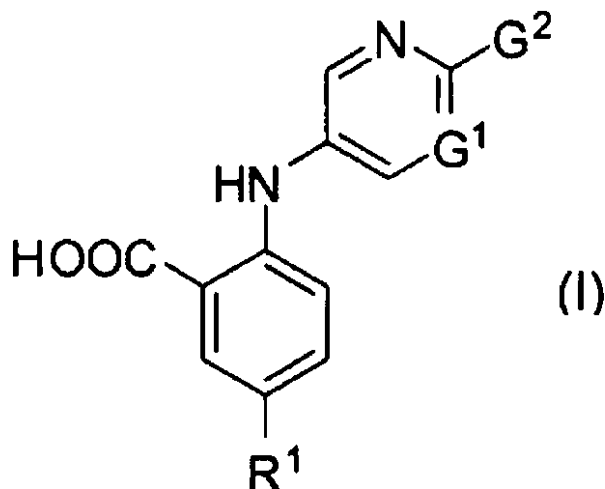
E-08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona) (ES). **CARRERA CARRERA, Francesc** [ES/ES]; c/o Laurea Miro, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona) (ES). **JULIA JANE, Montserrat** [ES/ES]; c/o Laurea Miro, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona) (ES). **DEBETHUNE, Laurent** [FR/ES]; c/o Laurea Miro, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona) (ES). **SERRA MASIA, Xavier** [ES/ES]; c/o Laurea Miro, 408-410, E-08980 Sant Feliu de Llobregat (Barcelona) (ES).

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

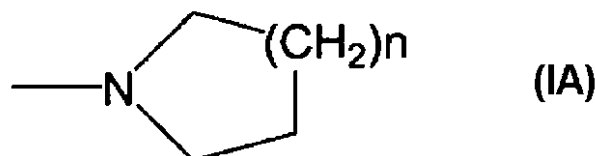
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: ADDITION SALTS OF TROMETHAMINE WITH AZABIPHENYLAMINO BENZOIC ACID DERIVATIVES AS DHODH INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention is directed to novel crystalline addition salts of (i) tromethamine with (ii) an azabiphenylaminobenzoic acid derivatives of formula (I) wherein R¹ is selected from the group consisting of C₁-C₄ alkyl, C₃-C₄ cycloalkyl and -CF₃, G¹ is selected from nitrogen atoms and CH, C(CH₃) and C(CF₃) groups, and G² represents a phenyl group optionally substituted with one or two substituents selected from chloro, fluoro, methoxy, ethoxy, isopropoxy, trifluoromethoxy, CF₃, and -CON-R⁷R⁸, wherein R⁷ is hydrogen and R⁸ is cyclopropyl or R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are attached form a group of formula (IA) wherein n is 1, and pharmaceutically acceptable solvates thereof.



WO 2010/102825 A1

WO 2010/102825 A1

SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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).

(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,

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

SALES DE ADICIÓN DE TROMETAMINA CON DERIVADOS DE ÁCIDO AZABIFENILAMINO BENZOICO COMO INHIBIDORES DE DHODH

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a nuevas sales de adición cristalinas e hidrosolubles de (i) trometamina con (ii) derivados de ácido azabifenilaminobenzoico y sus solvatos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las sales, a los métodos de uso de las mismas 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 dichas sales.

10

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 óseos destructivos, las enfermedades neoplásicas malignas, los trastornos relacionados con la angiogénesis, las enfermedades víricas y las enfermedades infecciosas.

20

En vista de los efectos fisiológicos mediados por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, recientemente se han descritos varios inhibidores de DHODH para el 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.

25

Uno de los principales retos a los que se enfrentan los formuladores en la industria 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

30

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.

5

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 deliquescente (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)

10

El documento WO2009/021696 describe nuevos derivados de ácido azabifenilaminobenzoico como inhibidores potentes de DHODH. Aunque estos compuestos han presentado una actividad farmacológica adecuada, son escasamente hidrosolubles.

15

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.

20

25

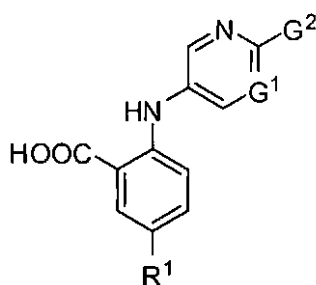
COMPENDIO DE LA INVENCION

Ahora se ha encontrado que las sales de adición de trometamina con derivados de ácido azabifenilaminobenzoico son hidrosolubles y se pueden obtener en una forma cristalina que no es higroscópica ni deliquescente y que tiene un punto de fusión relativamente alto.

30

Así, la presente invención proporciona una sal de adición cristalina de (i) trometamina con (ii) un derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I)

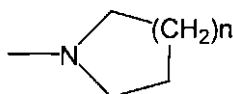
3



(I)

en la que

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_4 y CF_3 , G^1 se selecciona de átomos de nitrógeno y grupos CH , $C(CH_3)$ y $C(CF_3)$, y G^2 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, CF_3 , y $CONR^7R^8$, en donde R^7 es hidrógeno y R^8 es ciclopropilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



donde n es 1.

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona además combinaciones que comprenden una 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 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 una sal de la invención. La invención proporciona además un método de tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de una 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 aquí, que son útiles para preparar sales de la invención.

La invención también proporciona una sal de la invención como se describe aquí, una combinación de una 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 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 una sal de la invención, de una combinación de una sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos o de una composición farmacéutica que comprende dicha combinación para la 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 trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico.

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

La Figura 4 ilustra el termograma DSC de la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico.

La Figura 5 ilustra el modelo DVS de la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico.

10 La Figura 6 ilustra el espectro IR de la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico.

La Figura 7 ilustra el termograma DSC de la sal de trometamina de ácido 5-metil-2-[[6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]amino]benzoico.

15

La Figura 8 ilustra el modelo DVS de la sal de trometamina de ácido 5-metil-2-[[6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]amino]benzoico.

20 La Figura 9 ilustra el espectro IR de la sal de trometamina de ácido 5-metil-2-[[6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]amino]benzoico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

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.

30 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:

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

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

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

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

El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado con una o más moléculas de un soluto, es decir, una 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 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
25 de tipo 1.

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.

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

Como se emplea en esta memoria el término alquilo abarca radicales hidrocarbonados lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Sustituyentes preferidos en los grupos alquilo son átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y más preferiblemente son átomos de halógeno.

25

Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo. El más preferido es el metilo no sustituido.

30

Tal como se usa en esta memoria, el grupo alquilo presente en las estructuras generales de la invención está "opcionalmente sustituido". Esto significa que este grupo alquilo puede estar o bien no sustituido o sustituido en cualquier posición con uno o más, por

ejemplo 1, 2, o 3 de los sustituyentes indicados más arriba. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente. Los grupos alquilo son preferiblemente no sustituidos, sustituidos con 1 o 2 grupos hidroxilo, o son grupos perhaloalquilo. Más preferiblemente, un grupo alquilo es un grupo alquilo no sustituido o un grupo perhaloalquilo. Un grupo perhaloalquilo es un grupo alquilo en el que cada átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno. Los grupos perhaloalquilo preferidos son CF_3 y CCl_3 .

Lo más preferiblemente, un grupo alquilo es no sustituido.

Tal como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferible bromo o flúor. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

Como se emplea en esta memoria, el término cicloalquilo abarca radicales carbocíclicos saturados opcionalmente sustituidos y, salvo indicación específica en contrario, un radical cicloalquilo típicamente tiene de 3 a 4 átomos de carbono. Sustituyentes preferidos en los grupos cicloalquilo son átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y más preferiblemente son átomos de halógeno.

Ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen ciclopropilo y ciclobutilo. Se prefiere ciclopropilo.

Tal como se usa en esta memoria, el grupo cicloalquilo presente en las estructuras generales de la invención está "opcionalmente sustituido". Esto significa que este grupo cicloalquilo puede estar o bien no sustituido o sustituido en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, o 3 de los sustituyentes indicados más arriba. Cuando un radical cicloalquilo soporta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes preferidos en los grupos cicloalquilo son átomos de halógeno y grupos hidroxilo. Los grupos cicloalquilo están preferiblemente no sustituidos, o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes hidroxilo o halógeno.

Más preferiblemente, un grupo cicloalquilo está no sustituido.

Lo más preferiblemente, un grupo cicloalquilo es un ciclopropilo no sustituido.

En una realización de la presente invención, en el derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I) R^1 representa un grupo metilo o ciclopropilo, preferiblemente un grupo ciclopropilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo. Los grupos metilo y ciclopropilo presentes como R^1 están preferiblemente no sustituidos.

En otra realización de la presente invención, en el derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I) G^1 se selecciona de átomo de nitrógeno y grupo CH, preferiblemente átomo de nitrógeno.

Todavía en otra realización de la presente invención, en el derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I) G^2 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi y CF_3 .

Más preferiblemente, en el derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I) G^2 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluoro y CF_3 .

En una realización preferida de la presente invención, en el derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I) R^1 representa un grupo metilo o ciclopropilo, preferiblemente un grupo ciclopropilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo. G^1 se selecciona de átomo de nitrógeno y CH, preferiblemente átomo de nitrógeno; y G^2 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, metoxi, etoxi, isopropoxi, y trifluorometoxi y CF_3 , preferiblemente fluoro y CF_3 . Los grupos metilo y ciclopropilo presentes como R^1 están preferiblemente no sustituidos.

Son de particular interés las sales:

sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico,

sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico,

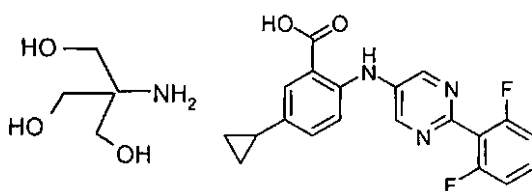
sal de trometamina de ácido 5-metil-2-[[6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]amino]benzoico,

5

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Típicamente, la sal cristalina de la invención de trometamina y ácido 2-[[5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico corresponde a la fórmula (II)

10

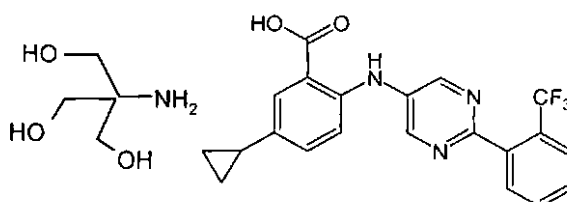


(II)

15

Típicamente, la sal cristalina de la invención de trometamina y ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico de la invención corresponde a la fórmula (III)

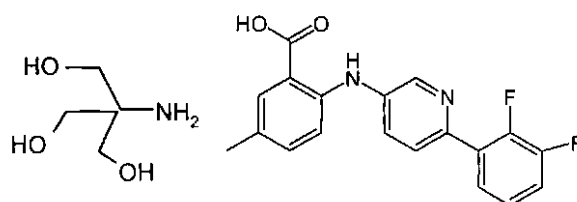
20



(III)

Típicamente, la sal cristalina de la invención de trometamina y ácido 5-metil-2-[[6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]amino]benzoico de la invención corresponde a la fórmula (IV)

25



30

(IV)

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

5

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

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

- 15 La invención también se refiere a una sal de la invención como se describe aquí, una combinación de una 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 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 una sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos o de una composición farmacéutica que comprende dicha combinación para la fabricación de una formulación o un medicamento para tratar estas enfermedades.
- 20
- 25

- 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, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de la invención. La invención también abarca un método de tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz
- 30

de una combinación de una 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.

5 Procedimientos generales de síntesis

Las sales de la invención se pueden 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.

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

Las sales de la invención se pueden sintetizar a partir del correspondiente derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I) y a partir de trometamina, que es obtenible en el mercado a partir de, por ejemplo, Aldrich.

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 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.

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 derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I) por equivalente molar de la base libre, más típicamente alrededor de 1 equivalente molar de derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I) 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 algunos derivados de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I) con una amplia gama de bases farmacéuticamente aceptables (comprendiendo entre otras amoníaco, L-arginina, colina, lisina, metóxido de magnesio, meglumina, metóxido de potasio y trometamina) 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.

Sólo las sales de la invención no eran higroscópicas ni delicuescentes y tenían un punto de fusión relativamente alto, lo que ha permitido micronizarlas y que tengan estabilidad a largo plazo y no presentaron fases polimórficas.

En los siguientes ejemplos se ilustran métodos particularmente buenos para preparar las sales de adición de la invención.

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 comprimió 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.

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.

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 isothermas (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 isothermas 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 trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico,

- 5 Ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico (500 mg, 1,35 mmol) y trometamina (166 mg, 1,35 mmol) se suspendieron en 5 mL de etanol. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo (78°C), y se añadió etanol hasta que se alcanzó la disolución completa (0,5 mL). La solución correspondiente se agitó durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se sembró y se agitó a 0°C durante una
- 10 noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol frío y se secó a vacío (5-7 mbar) a 80°C durante 4 h para dar 0,502 g (rendimiento 75%) de la sal como un sólido amarillo pálido con un contenido de etanol residual de 1%. Con el objeto de reducir el contenido de disolvente residual en el sólido, se trituraron 100 mg y después se secaron a vacío (5-7 mbar) a 90°C durante 4 h; el contenido de etanol residual se redujo a 0,6%.

15

La Figura 1 ilustra el termograma DSC de la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico. La muestra presenta una endotermia elevada con inicio a 166°C que corresponde a la fusión o la descomposición de la sal. Esto indica que la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo ni sufre

20 descomposición, lo que confirma su alta estabilidad.

- La Figura 2 ilustra el modelo DVS de la sal de trometamina 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% (1,2% de incremento) y de 90% (6,1% de incremento).
- 25 Según los resultados, dicha sal no es higroscópica ni presenta histéresis.

- La Figura 3 ilustra el espectro IR de la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico. Las señales características aparecen a 3175, 2847, 1621, 1578, 1462, 1450, 1420, 1374, 1332, 1291, 1265, 1230, 1185, 1144,
- 30 1067, 1049, 1034, 1014, 998, 938, 900, 852, 817, 797, 781, 716 y 666 cm⁻¹.

EJEMPLO 2: Preparación de la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico

Ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico (200 mg, 0,50 mmol) y trometamina (60,6 mg, 0,50 mmol) se disolvieron en 2 mL de etanol y se agitaron durante 15 minutos a 45°C. La mezcla se llevó a sequedad en el rotavapor. Se añadieron 3 mL de diisopropil éter al sólido pardo claro y se agitó a 40°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió espontáneamente a la temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. El sólido se separó por filtración, se lavó con 0,5 mL de diisopropil éter y se secó a vacío a 50°C para dar 252 mg (rendimiento 97%) de la sal de trometamina como un sólido blanquecino.

La Figura 4 ilustra el termograma DSC de la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico. La muestra presenta una endotermia con inicio a 117°C que corresponde a la fusión o la descomposición de la sal. Esto indica que la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo ni sufre descomposición, lo que confirma su alta estabilidad.

La Figura 5 ilustra el modelo DVS de la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico. Se midió el incremento de masa a una humedad relativa (RH) de 80% (3,4% de incremento) y de 95% (7,0% de incremento).

Según el resultado, dicha sal es ligeramente higroscópica y no presenta histéresis.

La Figura 6 ilustra el espectro IR de la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico. Las señales características aparecen a 2925, 1633, 1564, 1513, 1455, 1381, 1310, 1275, 1173, 1107, 1066, 1041, 1033, 937, 908, 865, 823, 802, 770, 749, 682 y 664 cm⁻¹.

EJEMPLO 3: Preparación de la sal de trometamina de ácido 5-metil-2-[[6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]amino]benzoico,

Ácido 5-metil-2-[[6-(2,3-(difluorofenil)fenil)piridin-3-il]amino]benzoico (100 mg, 0,29 mmol) y trometamina (35 mg, 0,29 mmol) se suspendieron en 3 mL de etanol y se agitaron durante una hora a 75°C. La mezcla se llevó a sequedad en el rotavapor. Se añadieron 3 mL de diisopropil éter al sólido amarillo, y se agitó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió espontáneamente a la temperatura ambiente, y se agitó durante 15 minutos. El

sólido se separó por filtración, se lavó con 0,5 mL de diisopropil éter y se secó a vacío a 50°C para dar 125 mg (rendimiento 93%) de la sal de trometamina como un sólido amarillo.

- 5 La Figura 7 ilustra el termograma DSC de la sal de trometamina de ácido 5-metil-2-[[6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]amino]benzoico. La muestra presenta una endotermia principal con inicio a 122°C que corresponde a una fusión de la sal, y una endotermia ancha con inicio a 215°C que corresponde a la descomposición de la sal. Ello se ha confirmado por análisis termogravimétrico (TGA) efectuado con el mismo instrumento.
- 10 Esto indica que la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo ni sufre descomposición a bajas temperaturas, lo que confirma su alta estabilidad.

La Figura 8 ilustra el modelo DVS de la sal de trometamina de ácido 5-metil-2-[[6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]amino]benzoico. Se midió el incremento de masa a una humedad relativa (RH) de 80% (1,8% de incremento) y de 90% (5,1% de incremento). Según el

15 resultado, dicha sal no es higroscópica ni presenta histéresis.

La Figura 9 ilustra el espectro IR de la sal de trometamina de ácido 5-metil-2-[[6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]amino]benzoico. Las señales características aparecen a 2488,

20 1679, 1588, 1524, 1473, 1379, 1313, 1224, 1212, 1136, 1112, 1030, 934, 905, 844, 825, 814, 790, 783, 754, 744, 713, 691 y 666 cm⁻¹.

Ensayo de solubilidad en agua:

25 Se determinó la solubilidad de los Ejemplos 1-3 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	0,030
Ej. 1	sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico	1,780

C2	ácido 5-ciclopropil-2-{{2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il}amino}benzoico	0,003
Ej. 2	sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-{{2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il}amino}benzoico	0,139
C3	Ácido 5-metil-2-{{6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il}amino}benzoico	0,007
Ej. 3	sal de trometamina de ácido 5-metil-2-{{6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il}amino}benzoico	0,540

Como se puede ver en la tabla, las sales de la presente invención presentan una solubilidad más alta que los ácidos libres correspondientes. Se obtienen resultados particularmente buenos con la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-{{2-(2,6-(difluorometil)fenil)pirimidin-5-il}amino}benzoico (Ej.1)

Composiciones farmacéuticas

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

Las sales de la invención son útiles 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.

Las sales de la invención también se pueden 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.

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,
- 5 Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution, (b) compuestos 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,
- 10 Cimicoxib 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
- 15 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, Clacortolona pivalato, Hidrocortisona aceponato,
- 20 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
- 25 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
- 30 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 de Pfizer, (o) inhibidores de Syk tales como R-
- 35 112, 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 Natalizumab, (t)
- 5 Inhibidores de Integrinas tales como Cilengitida, Finategrast, Valategrast hidrocloreto, 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
- 10 IL-6 tales como Elsilimomab, CNTO-328 de Centocor y VX-30 de Vaccinex, (x) anticuerpos monoclonales Anti-CD152 tales como Ipilimumab y Tivolumab, (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
- 15 Bisfosfonatos 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 Minodrónico, Apomina, Ibandronato sódico hidrato y Risedronato sódico, (aa) inhibidores de quinasa VEGF Try tales como Pegaptanib octasódico, Vatalanib succinato, Sorafenib, Vandetanib, Sunitinib malato,
- 20 Cediranib, Pazopanib hidrocloreto 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 hidrocloreto, R-3421 de 'Albert Einstein College of Medicine', CI-972 y CI-1000 ambos de Pfizer, (dd) anticuerpos monoclonales Anti-RANKL tales como
- 25 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,
- 30 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 y (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 Berlex.

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 p30 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 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 y (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 Berlex.

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.

- 5 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.
- 10 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, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (como polvo seco, solución, dispersión, etc).
- 15

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

20

- Una realización de la presente invención consiste en un kit que comprende una sal de la invención junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, separado o 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.
- 25

- Otra realización de la presente invención consiste en un envase que comprende una sal de 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.
- 30

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.

- 5 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 determinada 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 arábica, 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 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.

- 35 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.

- 5 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
- 10 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.

- 15 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.

20

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.

- 25 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.

- 30 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.

5 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, 10 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.

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

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

20 Se prepararon 50.000 cápsulas, cada una de ellas conteniendo 100 mg de sal de tormetamina 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

5

Se prepararon 50.000 comprimidos, cada uno de ellos conteniendo 50 mg de sal de tormetamina 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

10

Procedimiento

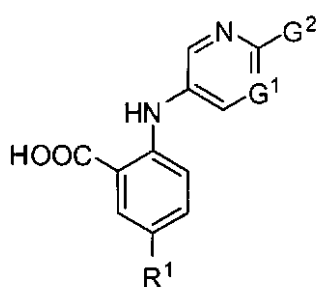
Todos los materiales en polvo se hicieron pasar a través de un tamiz con una abertura de 0,6 mm, después se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se comprimieron formando comprimidos de 300 mg usando sacabocados de bisel plano y disco de 9 mm. El tiempo de disgregación de los comprimidos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

15

REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición cristalina de (i) trometamina con (ii) un derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I)

5



(I)

en la que

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_4 y CF_3 ,

10

G^1 se selecciona de átomos de nitrógeno y grupos CH, $C(CH_3)$ y $C(CF_3)$, y

G^2 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos

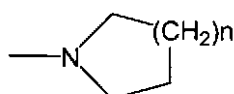
sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, metoxi, etoxi, isopropoxi,

trifluorometoxi, CF_3 , y $CONR^7R^8$, en donde R^7 es hidrógeno y R^8 es ciclopropilo o

R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de

15

fórmula



donde n es 1.

20

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Una sal según la reivindicación 1, en donde, en el derivado de ácido

azabifenilaminobenzoico de fórmula (I), R^1 se selecciona del grupo que consiste en grupo

25

metilo o ciclopropilo.

3. Una sal según la reivindicación 2, en donde, en el derivado de ácido

azabifenilaminobenzoico de fórmula (I), R^1 representa un grupo ciclopropilo.

4. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, en el derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I), G^1 se selecciona del grupo que consiste en átomo de nitrógeno y grupo CH.

5

5. Una sal según la reivindicación 4, en donde, en el derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I), G^1 representa un átomo de nitrógeno.

10

6. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, en el derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I), G^2 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi y CF_3 .

15

7. Una sal según la reivindicación 6, en donde, en el derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I), G^2 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluoro y CF_3 .

20

8. Una sal según la reivindicación 1, en donde, en el derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I), R^1 se selecciona del grupo que consiste en grupo metilo o ciclopropilo. G^1 se selecciona de un átomo de nitrógeno y un grupo $CH=$; y G^2 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, metoxi, etoxi, isopropoxi, y trifluorometoxi y CF_3 .

25

9. Una sal según la reivindicación 8, en donde, en el derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I), R^1 representa un grupo ciclopropilo; G^1 representa un átomo de nitrógeno; y G^2 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluoro y CF_3 .

30

10. Una sal según la reivindicación 1 seleccionada del grupo que consiste en:

sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico,

sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino]benzoico,

35

sal de trometamina de ácido 5-metil-2-[[6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]amino]benzoico,

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, donde la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más otros agentes terapéuticos.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, 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
- c) Inhibidores de Calcineurina (PP-2B) / Inhibidores de la expresión de INS tales como ciclosporina A, Tacrolimus y ISA-247 de Isotechnika
- 20 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 clormetiazol, 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
- 30 Vertex)
- 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

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 Berlex.

5 14. Una combinación que comprende una sal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más de otros agentes terapéuticos, como se han definido en la reivindicación 13.

10 15. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 o una combinación según la reivindicación 14 para uso en el tratamiento de una patología o enfermedad susceptible de ser aliviada por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa.

15 16. Una sal, una composición farmacéutica o una combinación según la reivindicación 15, donde el estado patológico o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

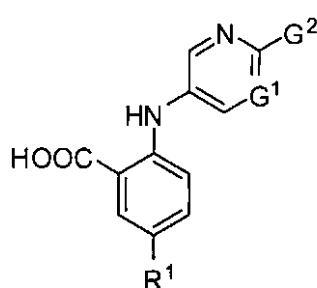
20 17. Uso de una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 o una combinación según la reivindicación 14 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una patología o enfermedad como se han definido en las reivindicaciones 15 o 16.

25 18. Un método de tratamiento de un sujeto que padece una patología o enfermedad como se ha definido en la reivindicación 15 o 16, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 o una combinación según la reivindicación 14.

RESUMEN

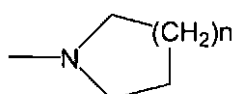
SALES DE ADICIÓN DE TROMETAMINA CON DERIVADOS DE ÁCIDO AZABIFENILAMINO BENZOICO COMO INHIBIDORES DE DHODH

- 5 La presente invención se refiere a nuevas sales de adición cristalinas de (i) trometamina con (ii) un derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I)



(I)

- 10 en la que
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_4 y CF_3 ,
 G^1 se selecciona de átomos de nitrógeno y grupos CH , $C(CH_3)$ y $C(CF_3)$, y
 G^2 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos
sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, metoxi, etoxi, isopropoxi,
15 trifluorometoxi, CF_3 , y $CONR^7R^8$, en donde R^7 es hidrógeno y R^8 es ciclopropilo o
 R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de
fórmula



- 20 donde n es 1.

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Figura 1

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

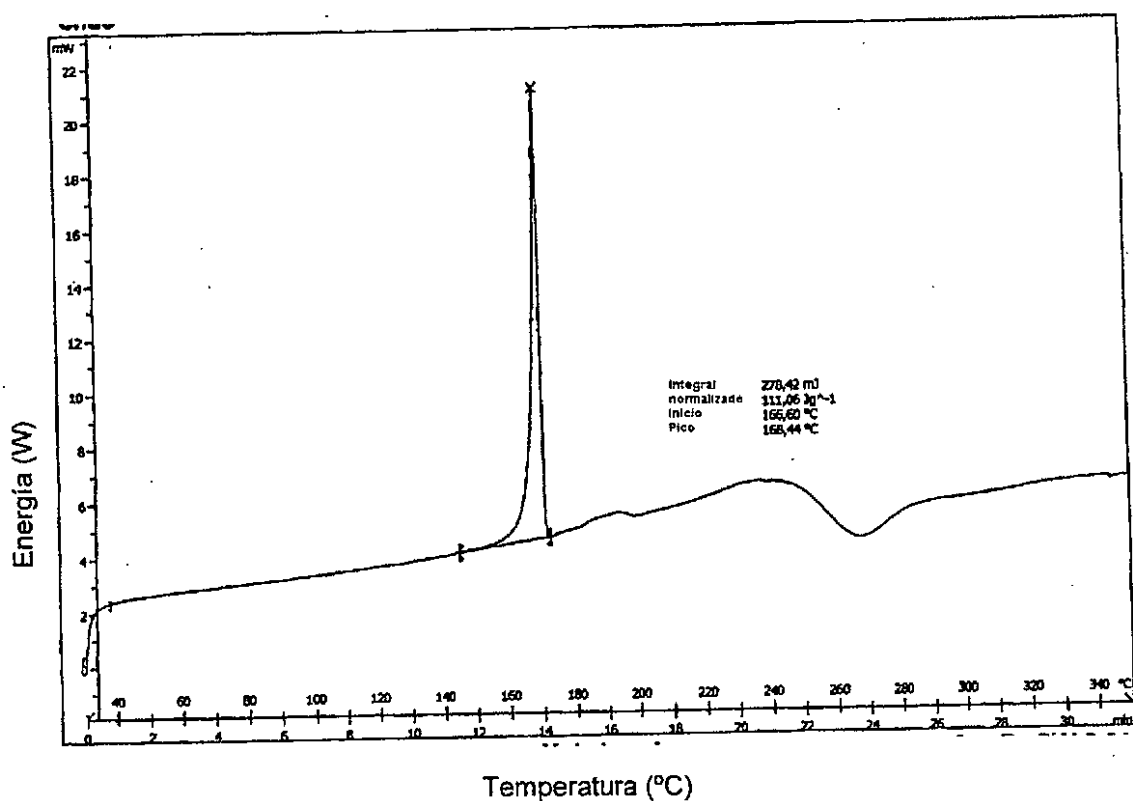


Figura 2

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

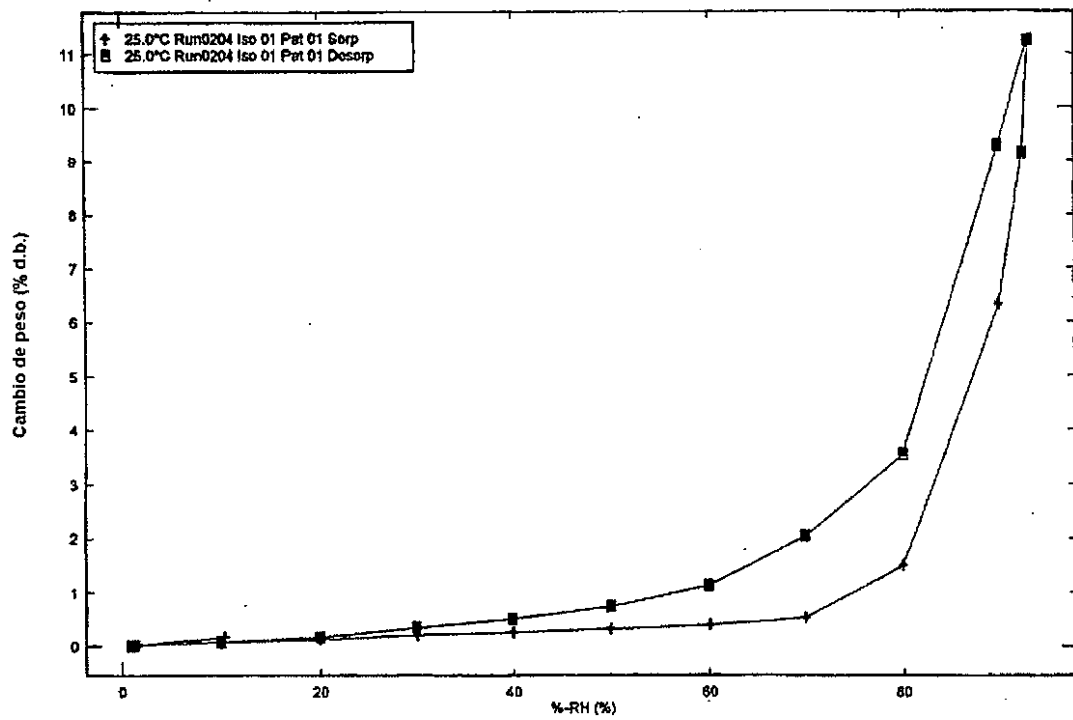
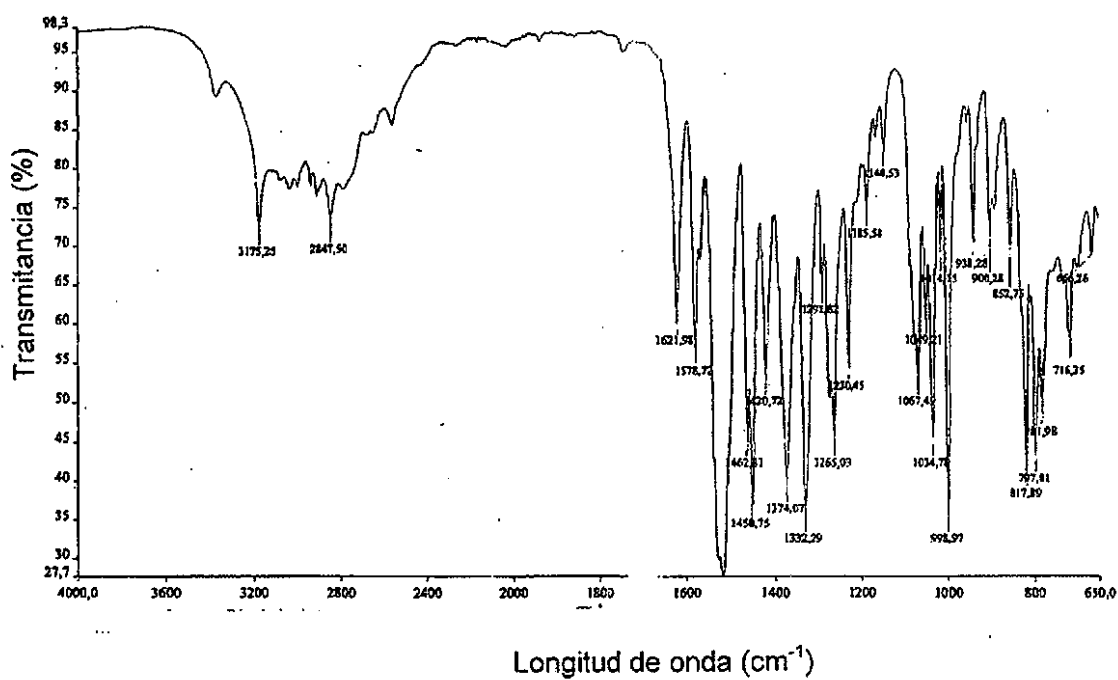


Figura 3

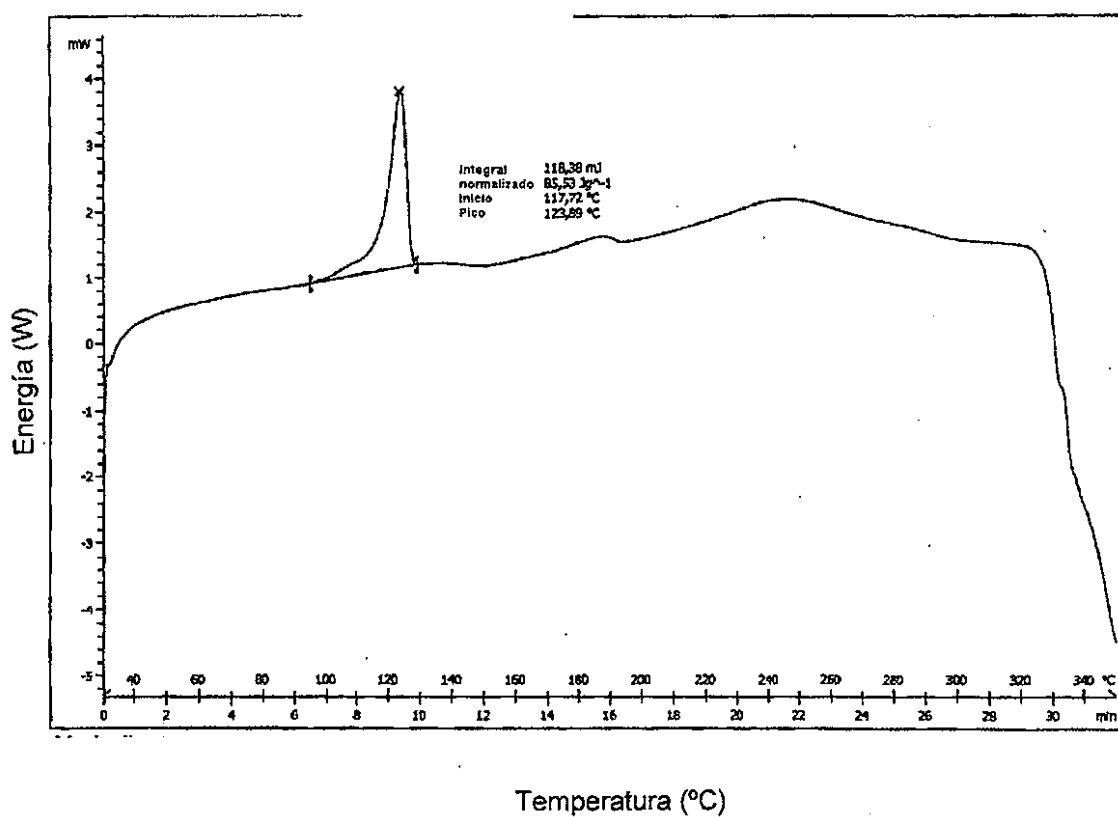
Espectro IR de la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2,6-difluorofenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico



50

Figura 4

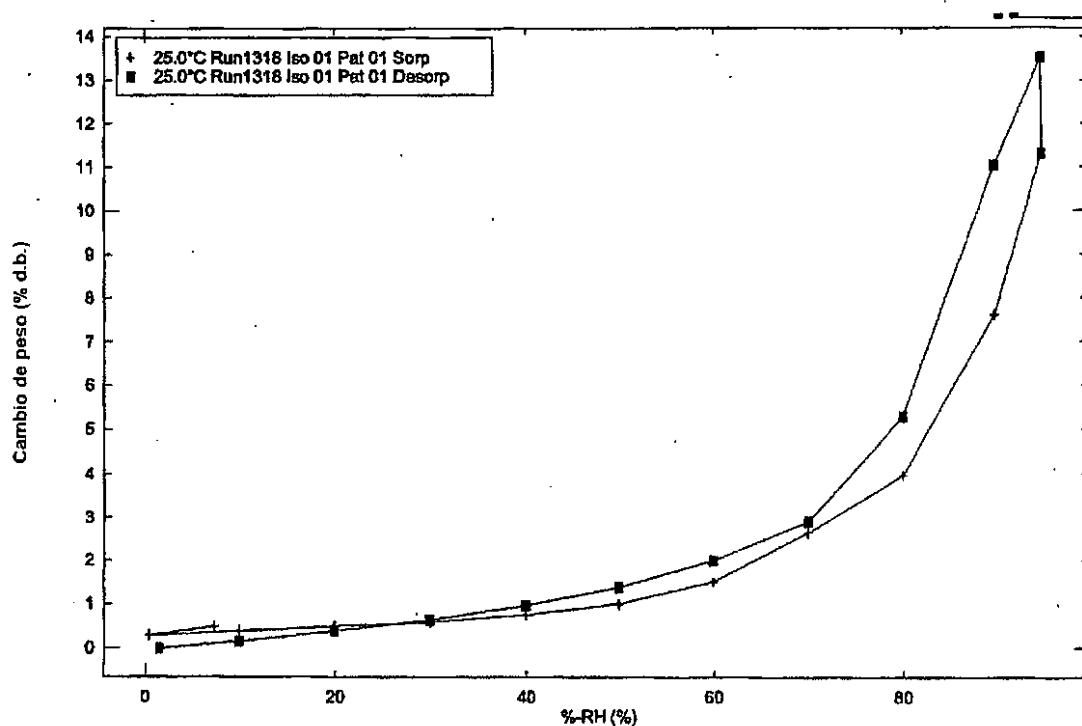
Termograma DSC de la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico



51

Figura 5

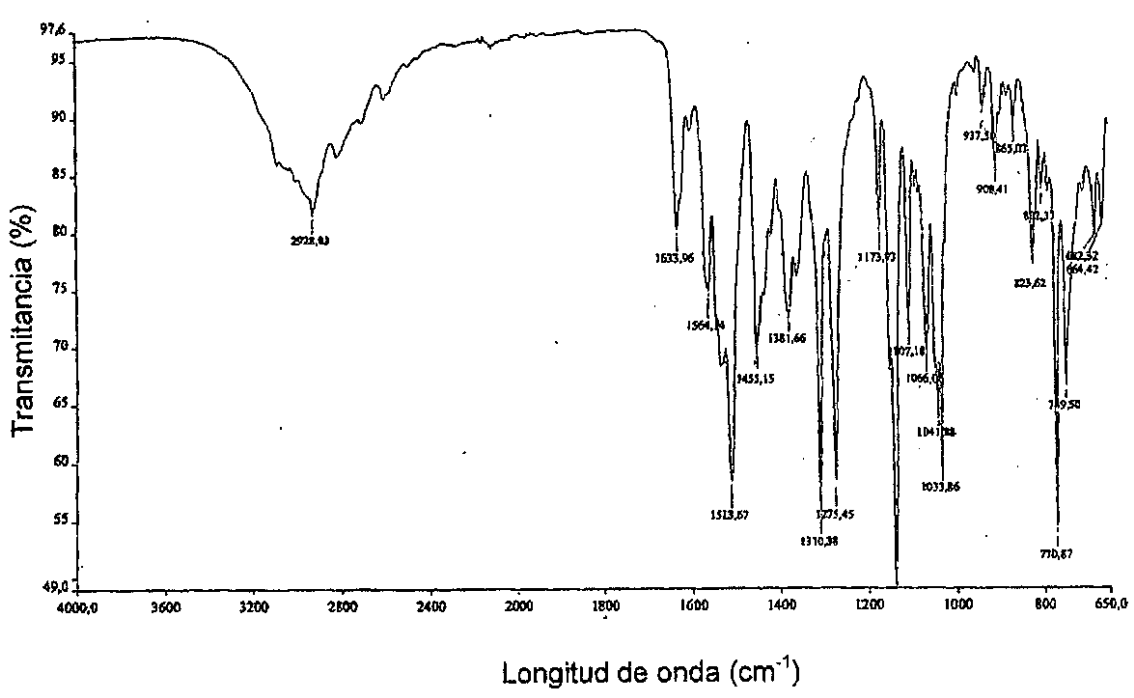
Modelo DVS de la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-([2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino)benzoico



52

Figura 6

Espectro IR de la sal de trometamina de ácido 5-ciclopropil-2-[[2-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il]amino}benzoico



53

Figura 7

Termograma DSC de la sal de trometamina de ácido 5-metil-2-[[6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]amino]benzoico, -

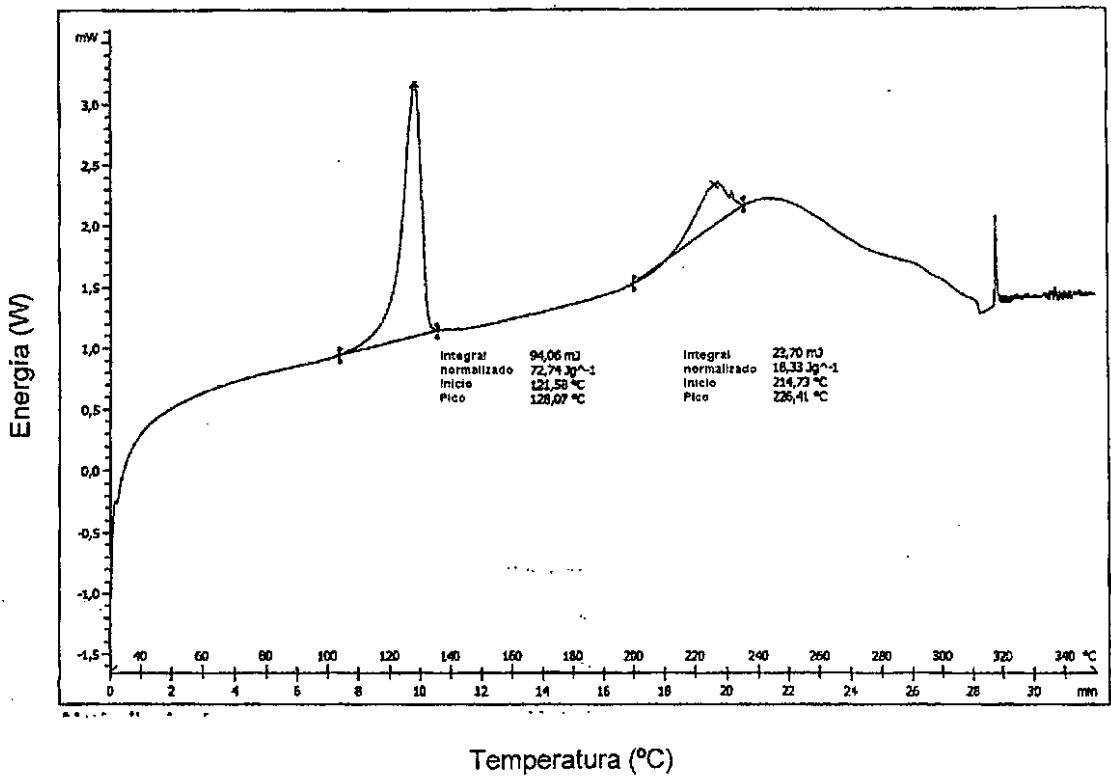
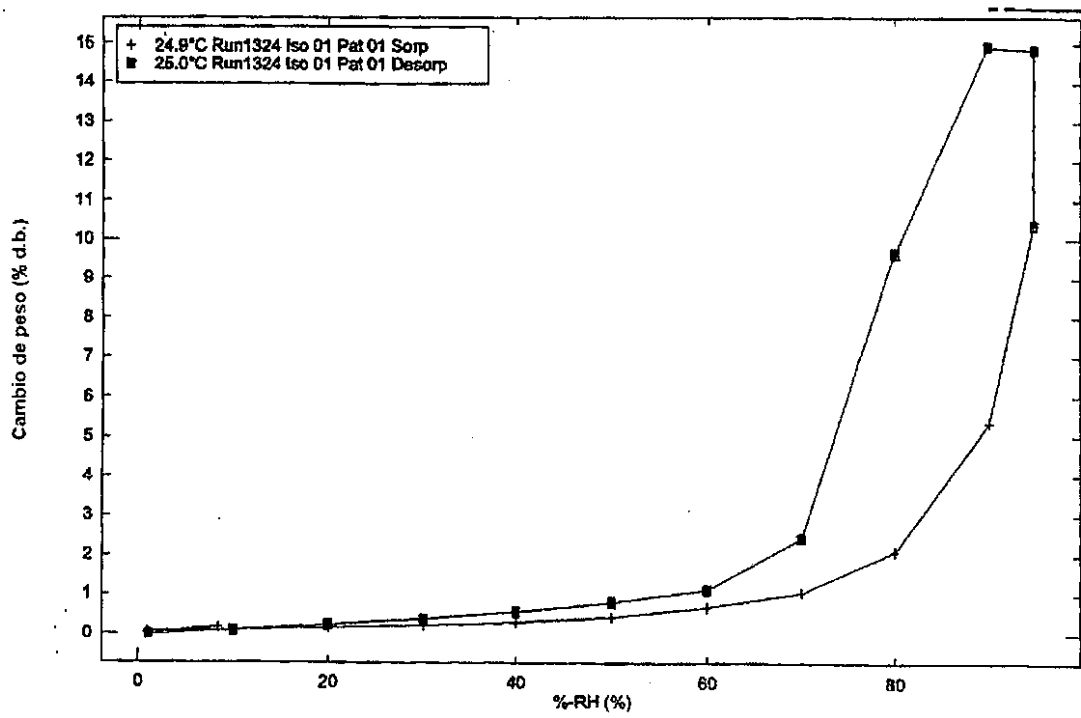


Figura 8

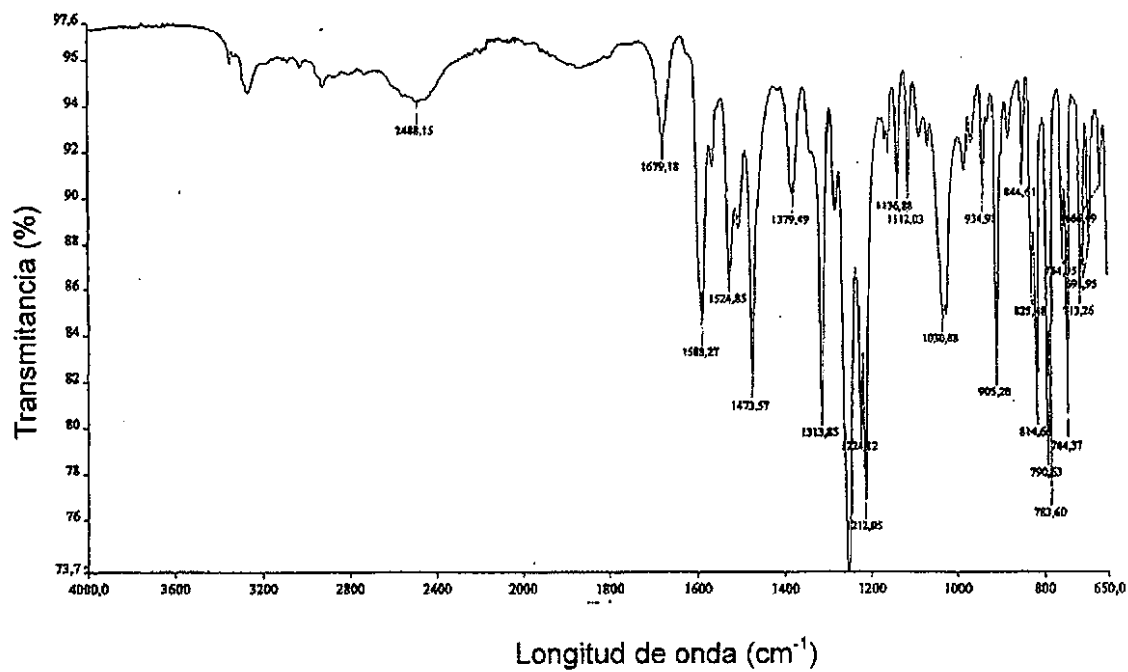
Modelo DVS de la sal de trometamina de ácido 5-metil-2-([6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]amino)benzoico,



SS

Figura 9

Espectro IR de la sal de trometamina de ácido 5-metil-2-[[6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]amino]benzoico,



56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/001549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/74 C07D239/42 A61K31/44 A61K31/506 A61P17/00
A61P19/00 A61P33/06 A61P35/00 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 A61K A61P

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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, 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 page 8, lines 16-24; claims 1-31; examples 20,97,116 page 9, lines 1-4 ----- -/-	1-18

☒ 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 18 May 2010	Date of mailing of the international search report 31/05/2010
--	--

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 Sáez Díaz, R
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/001549

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GU L ET AL: "Preformulation salt selection. Physical property comparisons of the tris(hydroxymethyl)aminomethane (THAM) salts of four analgesic/anti-inflammatory agents with the sodium salts and the free acids" PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 4, no. 3, 1 January 1987 (1987-01-01), pages 255-257, XP002099348 ISSN: 0724-8741 page 257 -----	1-18
Y	US 2003/004171 A1 (HUMPHREY GUY R [US] ET AL) 2 January 2003 (2003-01-02) page 2, paragraph 13; claims 1-10 -----	1-18
Y	STAHL P H ET AL: "Tromethamine" HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS PROPERTIES, SELECTION AND USE, XX, XX, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 324-325, XP002214621 page 324 - page 325 -----	1-18

58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

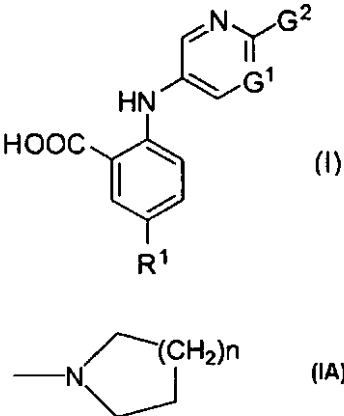
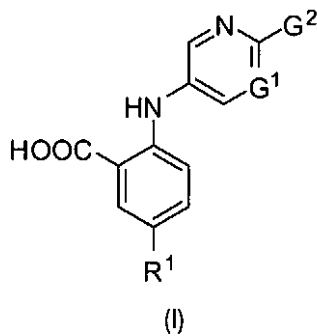
PCT/EP2010/001549

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
		EP 2178840 A1	28-04-2010
		PE 09032009 A1	15-07-2009
		UY 31272 A1	30-01-2009
US 2003004171 A1	02-01-2003	NONE	

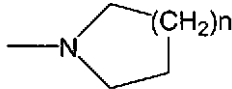
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:	C07D 213/074	
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)	ALMIRALL, S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	09382032.2	13/03/2009	EP
		(72) Inventor(es)	NURIA GARCIA GONZALEZ Y OTROS
		(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	13/10/2011		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			
Fecha de presentación de la solicitud:	11/03/2009		
No. de solicitud PCT/EP2010/001549			
(87) Publicación internacional			
Fecha:	16/09/2010		
N° publicación:	WO 2010/102825 A1		
(54) Título:	SALES DE ADICIÓN DE TROMETAMINA CON DERIVADOS DE ÁCIDO AZABIFENILAMINO BENZOICO COMO INHIBIDORES DE DHODH		

Resumen:

La presente invención se refiere a nuevas sales de adición cristalinas de (i) trometamina con (ii) un derivado de ácido azabifenilaminobenzoico de fórmula (I)



en la que
R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄ y CF₃, G¹ se selecciona de átomos de nitrógeno y grupos CH, C(CH₃) y C(CF₃),
y
G² representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, CF₃, y CONR⁷R⁸, en donde R⁷ es hidrógeno y R⁸ es ciclopropilo o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



donde n es 1.

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081490

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. 11-112331-00000-0000
Fecha: 2011-09-01 11:54:20 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

COW: 17153-841-022-5

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

62



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081377

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 ***

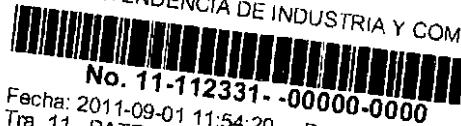
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: *CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-112331- -00000-0000

Fecha: 2011-09-01 11:54:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

COW: 17153- 41-022-S

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 - 17:01:58

63

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

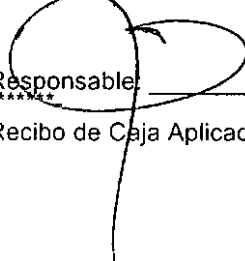
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0081412
		Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 17:01:47

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. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	1608 N. CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	86.000.00	86.000.00
			\$86.000.00
=====			

SON: **OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-112331-00000-0000
Fecha: 2011-09-01 11:54:20 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

COW: 17.153-841-022-5

64



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081431

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

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

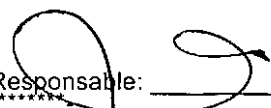
*** Soporte del Pago ***

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. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN N. CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-112331- -00000-0000

Fecha: 2011-09-01 11:54:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

Cow: 17153-841-022-5

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐ 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 ☐