

MARIN SANTACRUZ & ASOCIADOS SAS

Señor Jefe de la
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-179941- -00003-0000

Fecha: 2013-06-04 11:48:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

Trámite 11 Evento 378 Actuación 523

RESPUESTA A REQUERIMIENTO No. 7630 FIJADO EN LISTA NO. 17 DEL 30 DE ABRIL DE 2013

Referencia : Expediente No. **11-179941**
Asunto : SOLICITUD DE REGISTRO DE PATENTE DE INVENCION
denominada "Un proceso para la síntesis de
diarilpirimidina no-nucleósido inhibidor de la
transcriptasa inversa"
Solicitante : Emcure Pharmaceuticals Limited

1. Yo, Germán Marín Ruales, en mi calidad de apoderado de la sociedad **Emcure Pharmaceuticals Limited** según poder que radiqué junto con la solicitud, atentamente doy respuesta al requerimiento de la referencia dentro del término legal para este efecto, como sigue:

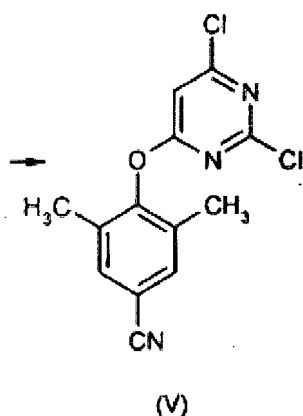
- 1.1 Aceptar la sugerencia de ese Despacho en cuanto a que se deben incluir en la reivindicación 1 las formulas químicas de los compuestos de fórmula (IV), (V) y (VI).
- 1.2 Por lo tanto, presento un Capitulo Reivindicatorio Modificado que incluye las formulas sugeridas por el Examinador y otras modificaciones de forma que no afectan el alcance de las reivindicaciones originales; para facilidad en la revisión adjunto la versión con las modificaciones visibles y otra versión con las modificaciones incorporadas.

Señor Jefe,

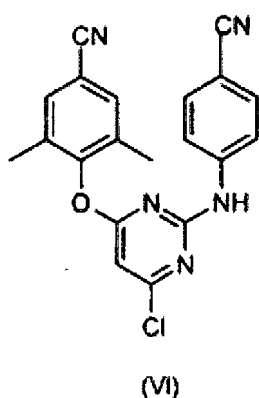
GERMAN MARIN RUALES
T.P.A. No. 64239

Reivindicaciones:

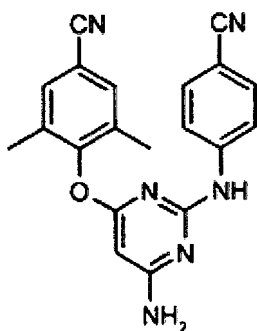
1. Un método para la síntesis de etravirina compuesto de los pasos siguientes:
 - a. Condensación de 2,4,6-tricloropirimidina con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo para obtener 4-[(2,6-dicloro)-4-pirimidiniloxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (V);



- b. Conversión de 4-[(2,6-dicloro)-4-pirimidiniloxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (V) a 4-[[6-cloro-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (VI) por condensación con 4-aminobenzonitrilo;



- c. Purificación opcional de 4-[[6-cloro-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (VI);
 - d. Amonólisis de 4-[[6-cloro-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (VI) para dar 4-[[6-amino-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (IV);



(IV)

y

e. Halogenación de 4-[[6-amino-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (IV) para dar etravirina.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el paso (a) se lleva a cabo en presencia de un solvente inerte y de una base.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, donde el solvente inerte es 1,4-dioxano y se utiliza N,N-diisopropiletilamina como base.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el paso (b) se lleva a cabo usando un alcóxido como base.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, donde la base es butóxido terciario de potasio.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el paso (b) se lleva a cabo usando un solvente inerte seleccionado de entre etanol, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, tetralina, sulfolano, y acetonitrilo.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde el solvente inerte es 1-metil-2-pirrolidona.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el paso (c) se lleva a cabo utilizando lavado con acetato de etilo.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el paso (d) se lleva a cabo utilizando una solución de amoníaco acuoso en 1,4-dioxano a una temperatura de 120 -130 °C.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el paso (e) se lleva a cabo utilizando halógeno libre.

Reivindicaciones:

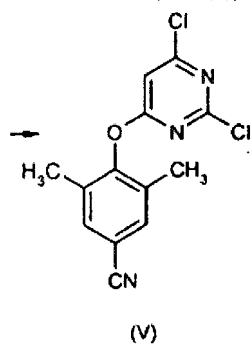
Con formato

1. Un método para la síntesis de etravirinae compuesto de los pasos siguientes:

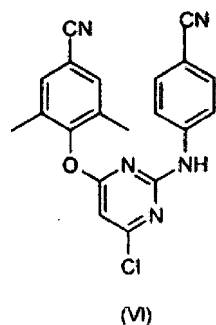
a. Condensación de 2,4,6-tricloropirimidina con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo para obtener ~~un compuesto de fórmula (V)~~ 4-[(2,6-dicloro)-4-pirimidiniloxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (V);

Con formato: Español (alfab. internacional)

Con formato: Español (alfab. internacional)



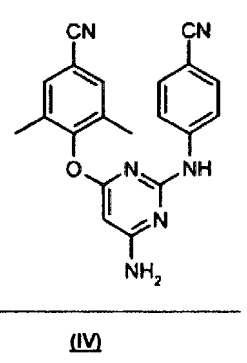
b. Conversión de ~~un compuesto 4-[(2,6-dicloro)-4-pirimidiniloxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (V)~~ a ~~un compuesto 4-[[6-cloro-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de~~ 4-[[6-cloro-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (VI) por condensación con 4-aminobenzonitrilo;



c. Purificación opcional de ~~un compuesto 4-[[6-cloro-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (VI)~~;

d. Amonólisis de ~~un compuesto 4-[[6-cloro-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (VI)~~ para ~~dar obtener un~~

compuesto 4-[[6-amino-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (IV);



Con formato: Sangría: Primera línea: 1.22 cm

y

e. Halogenación del compuesto 4-[[6-amino-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo de fórmula (IV) para dar obtener etravirinae.

2. El método de acuerdo con la Un proceso para la síntesis de etravirine, como se reivindicación en el inciso 1, donde el paso (a) se lleva a cabo en presencia de un solvente inerte y de una base.

3. El método de acuerdo con la Un proceso para la síntesis de etravirine, como se reivindicación en el inciso 2, donde el solvente inerte es 1,4-dioxano y se utiliza N,N-diisopropiletilamina como base.

4. El método de acuerdo con la Un proceso para la síntesis de etravirine, como se reivindicación en el inciso 1, donde el paso (b) se lleva a cabo usando un alcóxido como base.

Con formato: Español (Colombia)

5. El método de acuerdo con la Un proceso para la síntesis de etravirine, como se reivindicación en el inciso 4, donde la base es butóxido terciario de potasio.

6. El método de acuerdo con la Un proceso para la síntesis de etravirine, como se reivindicación en el inciso 1, donde el paso (b) se lleva a cabo usando un solvente inerte

seleccionado de entre etanol, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, tetralina, sulfolano, y acetonitrilo.

7. ~~Un proceso para la síntesis de etravirine, como se~~ El método de acuerdo con la reivindicación en el inciso 6, donde el solvente inerte es 1-metil-2-pirrolidona.

8. ~~Un proceso para la síntesis de etravirine, como se~~ El método de acuerdo con la reivindicación en el inciso 1, donde el paso (c) se lleva a cabo utilizando lavado con acetato de etilo.

9. ~~Un proceso para la síntesis de etravirine, como se~~ El método de acuerdo con la reivindicación en el inciso 1, donde el paso (d) se lleva a cabo utilizando una solución de amoníaco acuoso en 1,4-dioxano a una temperatura de 120 -130 °C.

10. ~~Un proceso para la síntesis de etravirine, como se~~ El método de acuerdo con la reivindicación en el inciso 1, donde el paso (e) se lleva a cabo utilizando halógeno libre.