

146

COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-011312- -00001-0000

Fecha: 2007-11-22 16:09:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYI Eve. 379 FASE NACIONAL II
Act. 538 PETICION Folios: 2

www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DE
BENCILTRIAZOLONA COMO INHIBIDORES NO
NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA".-Clase C07D
249/12.-Expediente número 07-011.312.-

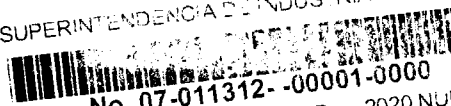
1. Me refiero a mi solicitud de patente de 6 de Febrero de 2007.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **578** de 31 de Julio de 2007, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Me permito recordar a usted, que tal como se informó en el Petitorio de la invención, la presente solicitud corresponde a Capítulo **II**.
4. Anexo me permito acompañar recibo número 07-94.590, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

147
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-011312-00001-0000

Fecha: 2007-11-22 16:09:52

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 538 PETICION

Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 94,590
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72074909	21/11/2007	514,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	202,000.00
TOTAL :			\$ 202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07 011312

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **578** DE

FECHA **31 DE JULIO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **26 DE OCTUBRE DE 2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

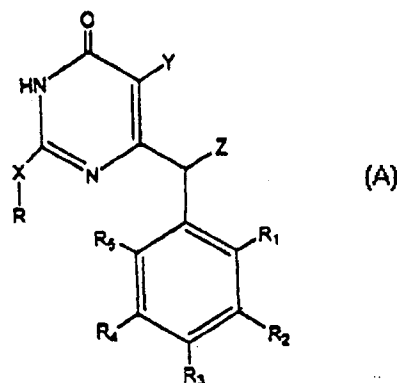
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07D 239/52, 239/56, 239/46, 239/36, A61K 31/505		A1	(11) International Publication Number: WO 00/03998
			(43) International Publication Date: 27 January 2000 (27.01.00)
(21) International Application Number: PCT/EP99/05134		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 19 July 1999 (19.07.99)		Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(30) Priority Data: CA98A000015 17 July 1998 (17.07.98) IT			
(71) Applicant (for all designated States except US): NOVIRIO PHARMACEUTICALS LIMITED [-/-]; Walker Secretaries, Walker House, Grand Cayman (KY).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): LA COLLA, Paolo [IT/IT]; 5a, Strada, 11, Poggio dei Pini, I-09012 Capoterra (IT). ARTICO, Marino [IT/IT]; Via Edgardo Negri, 64, I-00128 Roma (IT).			
(74) Agents: MODIANO, Guido et al.; Modiano, Josif, Pisanty & Staub, Baaderstrasse 3, D-80469 München (DE).			

(54) Title: SUBSTITUTED 6-BENZYL-4-OXOPYRIMIDINES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(57) Abstract

The invention concerns novel substituted 6-benzyl-4-oxopyrimidines of general formula (A). These compounds inhibit reverse transcriptase encoded by human immunodeficiency virus (HIV) or pharmaceutically acceptable salts thereof, and find their application in the prevention and treatment of HIV infection and the treatment of the resulting acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Pharmaceutical compositions containing the compounds and a method of use of the present compounds and other agents for the treatment of AIDS and viral infection by HIV are also envisaged.



**SUBSTITUTED 6-BENZYL-4-OXOPYRIMIDINES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**

5

The present invention is concerned with compounds which inhibit the reverse transcriptase encoded by human immunodeficiency virus (HIV) or pharmaceutically acceptable salts thereof and are of value in the prevention of infection by HIV, the treatment
10 of infection by HIV and the treatment of the resulting acquired immune deficiency syndrome (AIDS). It also relates to pharmaceutical compositions containing the compounds and to a method of use of the present compounds and other agents for the treatment of AIDS and viral infection by HIV.

15 BACKGROUND OF THE INVENTION

A retrovirus designated human immunodeficiency virus (HIV) is the etiological agent of the complex disease that includes progressive destruction of the immune system (acquired immune deficiency syndrome; AIDS) and degeneration of the central and peripheral nervous system.

20 Currently available drugs for AIDS therapy are divided into two groups: those that prevent infection of target cells [nucleoside (NRTIs) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)], and those that prevent HIV-1-infected cells from yielding infectious viruses (protease inhibitors). Monotherapy with antiretroviral agents has shown limited effects, very likely due to the interplay of phenomena such as: high viral loads and
25 multiplication rates of HIV, incomplete inhibition of viral replication and emergence of drug resistant mutants. For this reason, combination therapies with two or more drugs have been proposed for a more effective treatment of AIDS. Potent suppression of HIV replication over prolonged periods has been accomplished with regimens including reverse transcriptase and protease inhibitors, although on stopping therapies viraemia has rapidly reappeared. In the
30 attempt to obtain better results, research is now focused on exploiting new targets and enhancing the activity of "old" drugs. Among the latter, NNRTs possibly endowed with better pharmacokinetic profiles, capability to inhibit clinically relevant mutants and, hopefully, to minimize HIV multiplication are being pursued.

reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que dito polímero formador de gel é um polímero sintético selecionado do grupo consistindo de N-acrilamidas e homo- ou copolímeros de polímeros contendo poliacrilato ou metacrilato, incorporando um éster acrílico ou metacrílico de um álcool de cadeia longa ramificada ou reta.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o polímero de (i) é insolubilizado, quando em contato com a solução aquosa do item (a), mediante precipitação ou coacervação, em que a precipitação ou coacervação é preferivelmente causada por uma mudança no pH, e em que o polímero (i) é preferivelmente poliglicosamina.

6. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que a precipitação ou a coacervação é causada por uma modificação na concentração eletrolítica, em que o polímero (i) sensível à concentração de eletrólitos de solução aquosa é preferivelmente selecionado do grupo consistindo de álcool polivinílico tendo peso molecular maior do que 13000 e um grau de hidrólise de 78% a 100%; e hidroxialquilcelulose.

7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o polímero de (i) é solubilizado por reticulação com um reticulador presente na solução aquosa do item (a).

8. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o polímero (ii) modificador das propriedades é selecionado do grupo consistindo de:

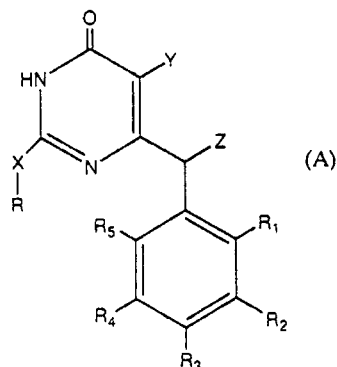
- (a) ácido carboxílico contendo polímeros acrílicos;
- (b) polímeros não iônicos selecionados do grupo consistindo de álcool polivinílico, pirrolidona polivinílica, amido de milho modificado e celulose hidroxialquílica ou celulose hidroxialquilmetílica; e
- (c) polímeros catiônicos.

9. Uso de uma composição de acordo com qualquer uma das

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula:

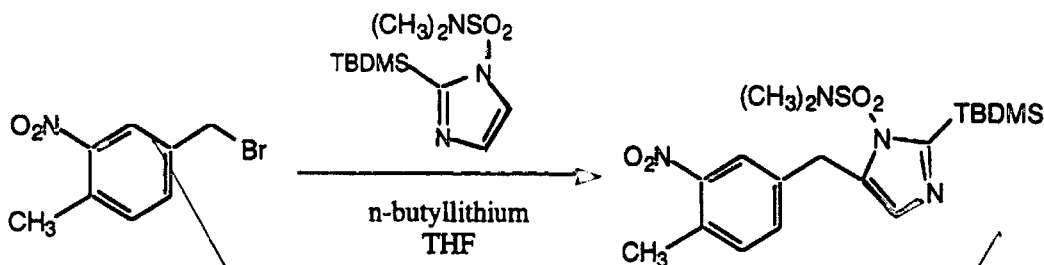
5



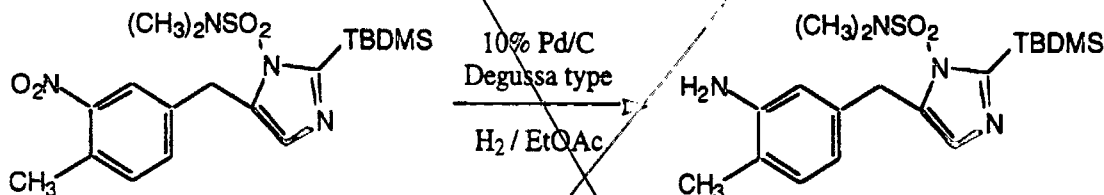
wherein:

- X** is -O, -CH₂, -CHK (wherein K is -H, -C₁₋₄alkyl, -C₃₋₆cycloalkyl), -S, -NK
(wherein K is -H, -C₁₋₄alkyl, -C₃₋₆cycloalkyl), -aryl, -arylalkyl;
- 10 **R** is -H, -C₁₋₄alkyl (containing one or more of heteroatoms like O, S, N),
-C₃₋₆cycloalkyl (containing one or more of heteroatoms like O, S, N), -aryl,
arylalkyl, heterocycle;
- Y** is -H, -C₁₋₄alkyl, -C₃₋₆cycloalkyl;
- Z** is -H, -C₁₋₄alkyl, -C₃₋₆cycloalkyl;
- 15 **R₁** is -H, -C₁₋₄alkyl, halogen, -NO₂, -OW (wherein W is -H, -CH₃, -aryl), -SW
(wherein W is -H, -CH₃, -aryl);
- R₂** is -H, -C₁₋₄alkyl, -halogen, -NO₂, -OW (wherein W is -H, -CH₃, -aryl), -SW
(wherein W is -H, -CH₃, -aryl);
- R₃** is -H, -C₁₋₄alkyl, -halogen, -NO₂, -OW (wherein W is -H, -CH₃, aryl), -SW
20 (wherein W is -H, -CH₃, -aryl);
- R₄** is -H, -C₁₋₄alkyl, -halogen, -NO₂, -OW (wherein W is -H, -CH₃, -aryl), -SW
(wherein W is -H, -CH₃, -aryl);
- R₅** is -H, -C₁₋₄alkyl, -halogen, -NO₂, -OW (wherein W is -H, -CH₃, -aryl), -SW
(wherein W is -H, -CH₃, -aryl), or a pharmaceutically acceptable salt or soluble
25 derivative thereof.

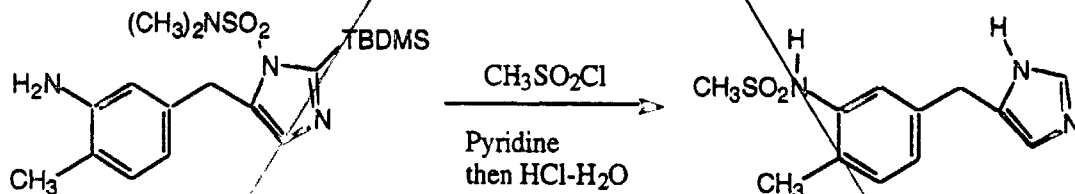
4-Chloromethyl-1-methyl-2-nitro-benzene (5 g) was dissolved in 50 ml of acetone and 23.4 g of lithium bromide was added. The reaction mixture was heated at reflux for 18 hr. The solvent was evaporated off and the residue was triturated with hexane to give 5.3 g of 4-bromomethyl-1-methyl-2-nitro-benzene as a tan solid.



2-(tert-Butyl-dimethyl-silyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-sulfonic acid dimethylamide (5.03g) (prepared as described by Ngochindo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* (1990) 1:1645) was dissolved in 100 ml of dry tetrahydrofuran and cooled in a dry ice-acetone bath to -78°C ; 11.9 ml of 1.6 M n-butyllithium in hexane was added to this mixture. After 1 hr at -78°C , the reaction mixture was treated dropwise with 5.0 g of 4-bromomethyl-1-methyl-2-nitro-benzene dissolved in 25 ml of dry tetrahydrofuran (THF). The mixture was stirred at -78°C for 1 hr and then allowed to come to room temperature overnight. The mixture was treated with saturated ammonium chloride, extracted with ethyl acetate, washed the combined extracts with saturated sodium chloride, dried, and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography on silica gel and eluted with ethyl acetate:hexane (1:4) to give 2.39g of 2-(tert-butyl-dimethyl-silyl)-5-(4-methyl-3-nitro-benzyl)-imidazole-1-sulfonic acid dimethylamide as a yellow oil.



2-(tert-Butyl-dimethyl-silyl)-5-(4-methyl-3-nitro-benzyl)-imidazole-1-sulfonic acid dimethylamide (2.32g) was dissolved in 125 ml of ethyl acetate and 0.50g of 10% palladium over charcoal (Pd/C) was added. The reaction mixture was hydrogenated on a Parr shaker at 44 lb/in² for 14 hr. The catalyst was removed by filtration and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with ethyl acetate:hexane (1:3), giving 1.05g of 5-(3-amino-4-methyl-benzyl)-2-(tert-butyl-dimethyl-silyl)-imidazole-1-sulfonic acid dimethylamide as a white solid.



50

55

5-(3-Amino-4-methyl-benzyl)-2-(tert-butyl-dimethyl-silyl)-imidazole-1-sulfonic acid dimethylamide (1.02g) was dissolved in 7 ml of pyridine, cooled in an ice bath, and 0.34 g of methanesulfonyl chloride was added. After stirring the reaction mixture at 5°C for 1 hr, 2 ml of water was added and the mixture was evaporated to a small volume, dissolved in ethyl acetate, washed with water, dried, and evaporated, leaving 0.85 g of brown oil. The residue was dissolved in 25 ml of methanol, treated with 2 ml of 6M hydrochloric acid, and heated at 70°C for 16 hr. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:methanol:isopropyl amine (92:5:3) giving 0.42 g, which was crystallized from ethanol to give 0.31g of N-[5-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-methyl-phenyl]-methanesulfonamide, mp $170.1\text{--}170.4^\circ\text{C}$.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 May 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/38553 A2(51) International Patent Classification⁷: C07D 249/12,
A61K 31/4196, C07D 401/06, 413/06, 409/06, 409/12,
417/12, 405/06, A61K 31/4439, 31/427, C07C 257/22,
281/04, 281/06

(21) International Application Number: PCT/US01/42928

(22) International Filing Date:

9 November 2001 (09.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/247,317 10 November 2000 (10.11.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, DC 1104, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MANTLO, Nathan,
Bryan [US/US]; 7325 East 800 North, Brownsburg, IN
46112 (US). COLLADO CANO, Ivan [ES/ES]; Lilly
S.A., Avda. Industria, 30, E-28108 Alcobendas-Madrid
(ES). DOMINIANNI, Samuel, James [US/US]; 7873
Clearwater Cove Drive, Indianapolis, IN 46240 (US). ET-
GEN, Garret, Jay, Junior [US/US]; 13763 Adios Pass,
Carmel, IN 46032 (US). GARCIA-PAREDES, Cristina
[ES/ES]; Lilly, S.A., Avda. Industria, 30, E-28108 Al-
cobendas-Madrid (ES). JOHNSTON, Richard, Duane
[US/US]; 3712 Forest Lane, Greenfield, IN 46140 (US).
LETOURNEAU, Michael, Edward [US/US]; 6024
McClellan Court, Indianapolis, IN 46254 (US). MAR-
TINELLI, Michael, John [US/US]; 1935 Mulsanne
Drive, Zionsville, IN 46077 (US). MAYHUGH, Daniel,
Ray [US/US]; 9681 Troon Court, Carmel, IN 46032 (US).
SAEED, Ashraf [IN/US]; 1500 Worcester Road, Apart-
ment 428, Framingham, MA 01702 (US). THOMPSON,
Richard, Craig [US/US]; 763 North 900 West, Frankfort,
IN 46041 (US). WANG, Xiadong [CN/US]; 14066 HoneyTree Drive, Carmel, IN 46032 (US). COFFEY, David,
Scott [US/US]; 6246 Tension Way, Indianapolis, IN
46236 (US). SCHMID, Christopher, Randall [US/US];
6235 Central Avenue, Indianapolis, IN 46220 (US).
VICENZI, Jeffrey, Thomas [US/US]; 49 Timber Lane,
Brownsburg, IN 46112 (US). XU, Yanping [CN/US];
13832 Barnett Place, Fishers, IN 46038 (US).(74) Agents: VORNDRAN-JONES, MaCharri et al.; Eli
Lilly and Company, Lilly Corporate Center, DC 1104,
Indianapolis, IN 46285 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT
(utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE
(utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE,
EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

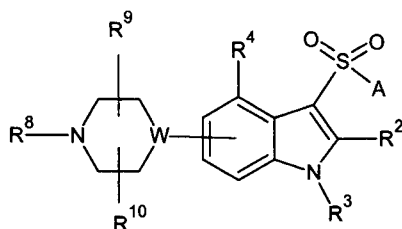
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE,

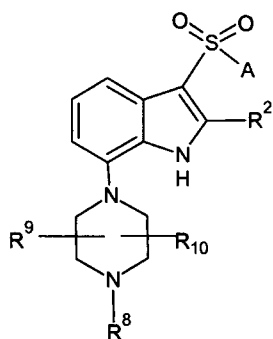
[Continued on next page]

(54) Title: PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR ALPHA AGONISTS

(57) Abstract: The present invention is directed to compounds represented by the following structural formula, and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof, R1 is a substituted or unsubstituted group selected from C₁-C₈ alkyl, aryl-C₀₋₂-alkyl, heteroaryl-C₀₋₂-alkyl, C₃-C₆ cycloalkylaryl-C₀₋₂-alkyl or phenyl. W is O or S. R2 is H or a substituted or unsubstituted group selected from C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl and heteroaryl. X is a C₂-C₅ alkylene linker wherein one carbon atom of the linker may be replaced with O, NH or S. Y is C, O, S, NH or a single bond. Furthermore, E is (CH₂)_nCOOH, wherein n is 0, 1, 2 or 3, or C(R3)(R4)A, wherein A is an acidic functional group such as carboxyl, carboxamide substituted or unsubstituted sulfonamide, or substituted or unsubstituted tetrazole. R3 is H, saturated or unsaturated C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkoxy. Additionally, R4 is H, halo, a substituted or unsubstituted group selected from C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, aryl-C₀₋₄alkyl and phenyl, or R3 and R4 are combined to form a C₃-C₄ cycloalkyl.



Fórmula Ib



Fórmula 18a

- Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K31/496, C07D209/30, A61P25/00

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

El ejemplo 15 del folio 125 presenta un estudio de unión a radioligando en el cual se evidencia una metodología para determinar la actividad de unión de los compuestos de la invención, sin embargo, no se presenta ningún resultado que evidencie dicha actividad.

Por otra parte, el solicitante no describe ninguna ventaja comparativa frente a otros fármacos con afinidad por el receptor 5HT-6, por la cual se deba considerar la existencia de un salto inventivo en el desarrollo de los fármacos desarrollados.

Por lo tanto, se solicita al interesado soportar las características técnicas de los compuestos de la invención, mediante estudios de actividad, ya sea *in vivo* o *in vitro* bien sustentados que contengan datos de su realización y resultados obtenidos

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de la descripción se encontró falta de claridad y concisión debido a que:

- *Reivindicación 1:* Se solicita al interesado aclarar como se forma un C3-C4 alqueno entre R8 y R9.



DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-
nations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM,

AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

- without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

23. A compound according to claim 22 wherein:

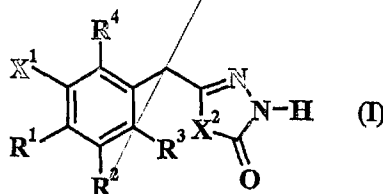
X^1 is OR^5 or SR^5 ;

R^3 is hydrogen;

R^4 is hydrogen or fluoro; and,

5 R^5 is optionally substituted phenyl.

24. Use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for treating an HIV infection, or preventing an HIV infection, or treating AIDS or ARC,



10 wherein:

X^1 is selected from the group consisting of R^5O , $R^5S(O)_n$, R^5CH_2 , R^5CH_2O , $R^5CH_2S(O)_n$, R^5OCH_2 , $R^5S(O)_nCH_2$ and NR^5R^6 ;

X^2 is selected from the group consisting of *o*-phenylene, 1,2-cyclohexenylene, O, S, and NR^7 ;

R^1 and R^2 are

15 (i) each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkylthio, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoacyl, nitro and cyano; or,

(ii) taken together are $-CH=CH-CH=CH-$, or

20 (iii) taken together along with the carbons to which they are attached to form a five- or six-membered heteroaromatic or heterocyclic ring with a one or two heteroatoms independently selected from the group consisting of O, S and NH;

R^3 and R^4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkylthio, 25 halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoacyl, nitro and cyano;

R^5 is selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and pyrrolyl; wherein, said phenyl, said naphthyl, said pyridinyl, said pyrimidinyl, said pyrazinyl and said pyrrolyl groups are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} 30 cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkylthio, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoacyl, acyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-alkylcarbamoyl, N,N-dialkylcarbamoyl, nitro and cyano;

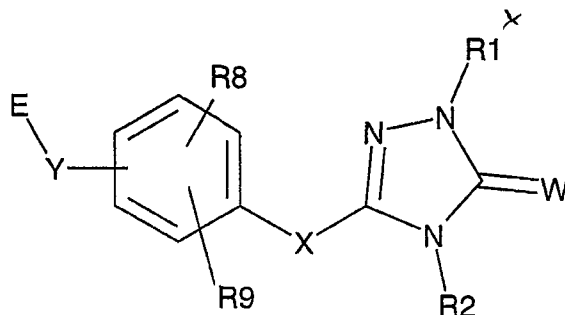
R^6 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, or acyl;

35 R^7 is hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, alkoxy, thiol, alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6}

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound represented by the following structural
Formula I:



and pharmaceutically acceptable salts, solvates and
hydrates thereof; wherein:

10

- (a) R1 is selected from the group consisting of
hydrogen, substituted or unsubstituted group
selected from C₁-C₈ alkyl, aryl-C₀₋₄-alkyl,
heteroaryl-C₀₋₄-alkyl, C₃-C₆ cycloalkylaryl-C₀₋₂-
alkyl, and -CH₂-C(O)-R17-R18, wherein R17 is O or
NH and R18 is optionally substituted benzyl;
15
(b) W is O or S;
(c) R2 is H or a substituted or unsubstituted group
selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl,
C₁-C₆ allyl, aryl-C₀₋₄-alkyl, heteroaryl-C₀₋₄-
20 alkyl, sulfonamide, amide, OR10 and C₃-C₆
cycloalkyl;
(d) X is an optionally substituted C₁-C₅ alkylene
linker wherein one carbon atom of the linker may
25 be replaced with O, NH or S;
(e) Y is C, O, S, NH or a single bond; and

Métodos de Tratamiento:

El método de las reivindicaciones XX - XX, no es patentable de acuerdo con el Art 20, lit d), D 486.

Usos:

El uso de XX de las reivindicaciones XX - XX, no es una invención de producto ni de procedimiento y no es patentable de acuerdo con los Art 14 y 21, D 486

El uso de XX de las reivindicaciones XX - XX no puede ser objeto de nueva patente, aunque el solicitante lo considere distinto al comprendido en la patente inicial. Porque este se había divulgado previamente en D3 que enseña XX útil para XX (folio 125, página 35, columna 2, renglón 25).

Claridad de las Reivindicaciones:

Las reivindicaciones XX no mencionan en forma clara y ordenada los compuestos que las caracterizan. Se requiere al Solicitante hacer claridad al respecto.

Dependencia de las Reivindicaciones:

La reivindicación XX, que debiera ser dependiente de la reivindicación 1, es más general que aquella. Porque la reivindicación XX menciona "desoxigenador" y en la reivindicación 1 solo se nombra propilenglicol, "preservantes" y en la reivindicación 1 solo se nombra metil parabeno, propil parabeno, "compuesto de reversión de reacción de oxidación" y en la reivindicación 1 solo se nombra glutation, "secuestrador de iones metálicos" y en la reivindicación 1 solo se nombra ácido hidroetilen-(1,1)-difosfónico. Se requiere al Solicitante hacer claridad al respecto.

La reivindicación XX no define el compuesto porque se refiere a un valor de CI50, el cual no lo caracteriza, porque la CI50 no es una característica técnica, sino un resultado a alcanzar.

La característica técnica esencial que define al compuesto es su fórmula estructural.

Se recuerda al solicitante que la invención no queda definida por el resultado a alcanzar (tal como la CI50), puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

- (f) E is selected from the group consisting of hydrogen, C(R3)(R4)A, A, substituted or unsubstituted selected from the group consisting of (CH₂)_n COOR₁₉, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ allyl, aryl-
5 C₀-₄-alkyl, thio-C₁-₄-alkyl, thioaryl, C₁-₄alkoxyaryl, C₁-₄alkoxy C₁-₄alkyl, aminoaryl, and aminoC₁-₄alkyl, and wherein
- (i) n is 0, 1, 2 or 3,
- (ii) A is an functional group selected from the
10 group consisting of carboxyl, C₁-C₃alkylnitrile, carboxamide, substituted or unsubstituted sulfonamide, substituted or unsubstituted acylsulfonamide and substituted or unsubstituted tetrazole;
- (iii) R₃ is H, saturated or unsaturated C₁-C₅
15 alkyl, C₁-C₅ alkoxy, and
- (iv) R₄ is H, halo, a substituted or unsubstituted group selected from C₁-C₅ alkyl, C₁-C₅ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, aryl
20 C₀-C₄ alkyl and phenyl, or R₃ and R₄ are combined to form a C₃-C₄ cycloalkyl;
- (v) R₁₉ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted substituted arylmethyl and optionally
25 substituted C₁-C₄alkyl;
- (g) R₈ is independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkylenyl, and halo;
- (h) R₉ is independently selected from the group
30 consisting of hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkylenyl, halo, substituted or unsubstituted aryl,

Se requiere al Solicitante hacer la aclaración necesaria.

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es de 19, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Las **características esenciales** del producto/procedimiento de la Reivindicación XX, es decir: XXX, habían sido divulgadas previamente en D1, por lo cual el producto/procedimiento de la Reivindicación XX no puede considerarse nuevo.

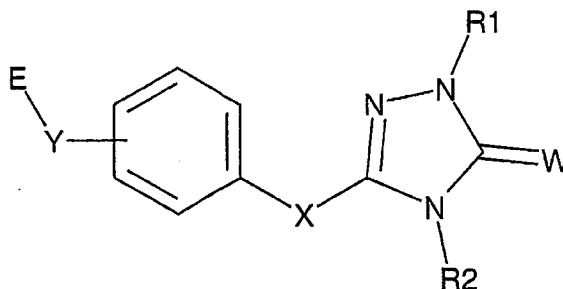
(pg ---)

substituted or unsubstituted aryl-C₁-C₄ alkyl,
substituted or unsubstituted heteroaryl, C₁-C₆
allyl, and OR10; and

- (i) R10 is independently selected from the group
5 consisting of hydrogen and C₁-C₄ alkyl.

2. A compound as Claimed by Claim 1 represented by the
following structural

Formula I':



10

and pharmaceutically acceptable salts, solvates and
hydrates thereof, wherein:

- (a) R1 is a substituted or unsubstituted group
15 selected from C₁-C₈ alkyl, aryl-C₀₋₂-alkyl, heteroaryl-C₀₋₂-
alkyl, C₃-C₆ cycloalkylaryl-C₀₋₂-alkyl or phenyl;
(b) W is O or S;
(c) R2 is H or a substituted or unsubstituted group
selected from C₁-C₆ alkyl and C₃-C₆ cycloalkyl;
20 (d) X is a C₂-C₅ alkylene linker wherein one carbon
atom of the linker may be replaced with O, NH or
S;
(e) Y is C, O, S, NH or a single bond; and
(f) E is (CH₂)_n COOH or C(R3)(R4)A, and wherein
25 (i) n is 0, 1, 2 or 3,
(ii) A is an acidic functional group such as
carboxyl, carboxamide substituted or

REIVINDICACIONES

1. Una composición limpiadora líquida, que comprende:

5 (1) 1 a 60% en peso de una solución acuosa de tensioactivos que comprende al menos un tensioactivo seleccionado entre tensioactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos, de iones de híbridos y anfóteros y sus mezclas; y

(2) 1 a 50% en peso de una composición de hidrogel que comprende:

10 (a) 0,5 a 50% en peso, basado en la composición de hidrogel, de al menos un primer polímero soluble en agua, que es insolubilizado en dicha solución acuosa de tensioactivos;

15 (b) 0,2 a 25% en peso, basado en la composición de hidrogel, de al menos un segundo polímero soluble en agua que es soluble o dispersable en dicha solución acuosa de tensioactivos; y

(c) 5 a 65% en peso, basado en la composición de hidrogel, de un agente cosmético ventajoso insoluble en agua que es atrapado en una red formada por dichos primer y segundo polímeros, teniendo dicho agente ventajoso un tamaño de partículas en el intervalo de 0,2 a 200 μm ; y

20 comprendiendo dicha composición de hidrogel partículas de un tamaño con al menos una dimensión en el intervalo de más de 25 y hasta 10.000 μm .

2. Un limpiador líquido según la reivindicación 1, en el que el primer polímero soluble en agua se hace insoluble cuando se pone en contacto con dicha solución acuosa de tensioactivos mediante un procedimiento seleccionado entre:

(a) gelación térmica;

30 (b) precipitación;

(c) coacervación; y

(d) reticulación.

35 3. Un limpiador líquido según la reivindicación 2, en el que el primer polímero se forma por gelación térmica y es soluble en agua a una temperatura mayor que 40-50°C y forma un gel cuando es enfriado a temperatura ambiente.

40 4. Un limpiador líquido según la reivindicación 3, en el que el primer polímero se selecciona entre carragcnano y gelatina.

45 5. Un limpiador líquido según la reivindicación 2, en el que el primer polímero se forma por precipitación, coacervación o reticulación, es soluble en agua a temperatura ambiente y se hace sustancialmente insoluble cambiando las propiedades físicas o químicas de la solución acuosa de tensioactivos con la que se pone en contacto dicho polímero.

50 6. Un limpiador líquido según la reivindicación 5, en el que el primer polímero se selecciona entre poliglucosamina; poli(alcohol vinílico) que tiene un peso molecular mayor que 13.000 daltones y un grado de hidrólisis en el intervalo de aproximadamente 78% a 100%; e hidroxiceulósas.

7. Un limpiador líquido según la reivindicación 5, en el que el primer polímero forma un complejo insoluble en agua con un reticulante soluble en agua.

55 8. Un limpiador líquido según la reivindicación 1, en el que el segundo polímero se selecciona entre un ácido carboxílico que contiene polímeros acrílicos; polímeros no iónicos seleccionados entre poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, almidón de maíz modificado e hidroxietilcelulosa; polímeros catiónicos seleccionados entre guar catiónico, celulosa catiónica, polímeros catiónicos sintéticos; y copolímero de vinilpirrolidona/metacrilato de dimetilaminoetilo.

60 9. Una composición limpiadora líquida según la reivindicación 1, en la que el agente cosmético ventajoso se selecciona entre aceites de siliconas; aceites y gomas de siliconas y organosiliconas; grasas y aceites; ceras; extractos de plantas hidrófobos; hidrocarburos; ácidos grasos saturados e insaturados de

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

2020
Bogotá, D.C.,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-011312- -00002-0000

Fecha: 2009-07-09 15:47:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

Abogado:
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO:	Radicación No.	07 01 1312
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	11 07722
	Folios	11

Como resultado del Examen de Fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados:

Descripción: Folios 34 a 109 modificada en fase Internacional.

Reivindicaciones: Folios 110 a 113 modificada en fase Internacional.

Prioridad: US 60/591,311 (2004-07-27)

2. Objeto de la Invención

Título de la invención: "Compuestos de benciltriazolona como inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa"

Problema Técnico Planteado: "Necesidad clínica de compuestos anti-VIH que requieran menor dosis para poder controlar las cepas resistentes de VIH "

Solución: "Proveer compuestos heterociclos modificados con características farmacocinéticas mejoradas para el tratamiento de pacientes infectados con VIH"

IPC: A61K 31/4146, A61P 31/18

3. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

La reivindicación 6 se refiere a un uso de la materia reivindicada, por lo tanto no se considera patentable.

4. Determinación del Estado de la Técnica

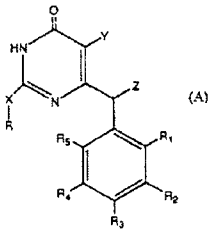
El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación 2003-08-15 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0003998	Substituted 6-benzyl-4-oxopyrimidines, process for their process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them	27.01.2000
D2	WO0238553	Peroxisome proliferator activated receptor alpha agonists	16.05.2002

5. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

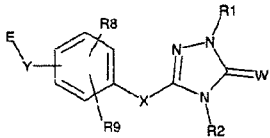
- 1) Estado de la Técnica más cercano: D1, que provee derivados de oxopirimidinas (fórmula a) para su aplicación en la prevención y tratamiento de infecciones por VIH (folio 149 y 150)



La solicitud se diferencia de D1 en el número y la naturaleza de miembros del heteroanillo, así como también, en el alcance de los radicales que se mantienen en esta nueva solicitud (como por ejemplo, los sustituyentes sobre el fenil) para los cuales D1 muestra un grupo de opciones mayor que el sugerido por la presente solicitud.

El Efecto Técnico que logra la diferencia, según el solicitante, es una disminución de los efectos colaterales asociados a los tratamientos anti-VIH y una mejora sorprendente en los parámetros farmacocinéticos de dichos tratamientos.

- 2) D2 describe un compuesto con un núcleo similar al acá reivindicado indicado en patologías diferentes a la sugerida en la presente invención.



En términos estructurales de la molécula, la diferencia principal está en que la presente solicitud aumenta el alcance de estos derivados al sugerir un radical adicional en el heterociclo que D2 no había descrito (folio 154 a 156).

Para el experto en la materia, la combinación de las enseñanzas de D1 con los cambios estructurales enseñados por D2 habría dado como resultado los compuestos acá reivindicados.

Se concluye que la materia acá reivindicada carece de nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0003998	1-8	Nivel inventivo
D2	WO0238553	1-8	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
 Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
10 JUL. 2009

CONCEPTO TECNICO NUMERO: 2078	EXAMINADOR TÉCNICO Código:202092
----------------------------------	-------------------------------------