

17/11/08

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-023428-00005-0000

07-023428-00005-0000
Dep. 2009 NUEV. CREACION
Evo. 378 FASE NACIONAL
Folios 18

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

www.lloredacamacho.com

jlloco@lloredacamacho.com

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "CLORHIDRATO DE 4-[[4-[[4-
(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL
AMINO]BENZONITRILO".-Clase A61K 31/505.-Expediente número
07-023.428.-

1. Me refiero a mi memorial de 26 de Septiembre 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 **593** de 27 de Junio de 2008, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente Invencción.
3. De otro modo, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar en forma voluntaria, un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 40 reivindicaciones que reemplaza al presentado en mi memorial de 26 de Septiembre de 2007, compuesto por 16 reivindicaciones, en el que se han realizado las siguientes modificaciones:
 - (a) Se han incluido las nuevas reivindicaciones 5 a 12, 20 a 30 y 36 a 40, cuyo sustento se proporcionará más adelante; y
 - (b) De conformidad con lo anterior, las reivindicaciones actuales 5 a 11 y 12 a 16 han sido numeradas ahora como nuevas reivindicaciones 13 a 19 y 31 a 35, respectivamente.

Ahora bien, en la siguiente tabla explicativa ese Despacho podrá encontrar el sustento adecuado dentro de la solicitud originalmente presentada, para cada

una de las reivindicaciones que conforman el nuevo capítulo reivindicatorio ahora presentado:

Reivindicación No.	Sustento
1	Reivindicación 1 actualmente presentada
2	Reivindicación 2 actualmente presentada
3	Reivindicación 3 actualmente presentada
4	Reivindicación 4 actualmente presentada
5	Página 50, líneas 10 a 16, de la descripción
6	Página 50, líneas 10 a 16, de la descripción
7	Página 51, líneas 6 a 12, de la descripción
8	Página 51, líneas 6 a 12, de la descripción
9	Página 52, líneas 2 a 8, de la descripción
10	Página 52, líneas 2 a 8, de la descripción
11	Página 48, línea 21 a página 49, línea 2, de la descripción
12	Página 48, línea 21 a página 49, línea 2, de la descripción
13	Reivindicación 5 actualmente presentada
14	Reivindicación 6 actualmente presentada
15	Reivindicación 7 actualmente presentada
16	Reivindicación 8 actualmente presentada
17	Reivindicación 9 actualmente presentada
18	Reivindicación 10 actualmente presentada
19	Reivindicación 11 actualmente presentada
20	Página 22, líneas 5 a 9, de la descripción
21	Página 55, líneas 13 a 21, de la descripción
22	Página 57, líneas 11 a 13, de la descripción
23	Página 22, líneas 5 a 9, de la descripción
24	Página 60, líneas 14 a 22, de la descripción
25	Página 22, líneas 5 a 9, de la descripción
26	Página 63, líneas 3 a 10, de la descripción
27	Página 22, líneas 5 a 9, de la descripción
28	Página 58, líneas 3 a 11, de la descripción
29	Página 22, líneas 5 a 9, de la descripción
30	Página 63, línea 17 a página 64, línea 1, de la descripción
31	Reivindicación 12 actualmente presentada
32	Reivindicación 13 actualmente presentada
33	Reivindicación 14 actualmente presentada

34	Reivindicación 15 actualmente presentada
35	Reivindicación 16 actualmente presentada
36	Página 44, líneas 10 a 17, de la descripción
37 a 40	Página 22, líneas 13 a 15, de la descripción

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que las modificaciones mencionadas realizadas en el capítulo reivindicatorio **no amplían** de manera alguna el alcance de la presente invención, toda vez que las mismas solamente se presentan con el fin de definir en forma más clara las enseñanzas de la presente invención. Adicionalmente, dichas modificaciones se encuentran perfectamente sustentadas en el capítulo descriptivo, tal como se expuso anteriormente.

4. Adicionalmente, me permito manifestar a usted que en el extracto de la solicitud arriba nombrada, publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **593** de 27 de Junio de 2008, página 415, el título de la invención aparece publicado en forma equivocada, el título correcto es: CLORHIDRATO DE 4-[[4-[[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILO.

En vista de lo anterior, muy comedidamente solicito a usted que las aclaraciones correspondientes sean incluidas en la Fe de Erratas de la próxima Gaceta de la Propiedad Industrial.

5. Anexo me permito presentar:

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones;
- (b) Recibo número 08-96.743, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (c) Recibo número 08-94.697, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa; y
- (d) Copia de las nuevas páginas 73 a 83 del capítulo reivindicatorio, que reemplazan a las anteriormente presentadas mediante mi memorial de 26 de Septiembre de 2007, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

6. En vista de todo lo anterior, ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 16 DIC 2008
Ante mí AMPARO QUINTEPO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C.
(Compuesto por un)



Quien(es) exhibió(ron) la(s) C.C.
39.690.713

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.


ALICIA LLORED RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**,
sociedad existente y organizada de conformidad con
las leyes de Bélgica.

Dirección: Turnhoutseweg 30 B-2340, Beerse,
Bélgica.

Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Beerse, Bélgica.

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No.5-83 5º Piso

Teléfono: 3 264270 Fax: 2 126426

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.690.713 TP 53.215

④

Número de expediente:

07-023.428

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada modificaciones al capítulo reivindicatorio.

⑥

Comprobante de pago No. 08 96.743

Fecha 15-12-08

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALICIA LLORED RICAURTE

FIRMA



C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

126
128

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-023428- -00005-0000

Exp. N. 2008-12-10-18-11-08 Dep. 2008-12-10-18-11-08
No. 10 PATENTE-YII Evt. 3/8 NASENACIONALI
No. 578 PETICION Folios 18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 860176689-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OB - 96,743
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97134645	15/12/2008	3,869,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	163,000.00
	TOTAL :	\$ 163,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

177X
17X

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-023428-00005-0000

Fecha: 2008-12-16 15:15:00 Dep: 2008 NUEVO COPIACIONE
No. 1 PATENTE Y: Eje: 378 CASENACIONALI
Act: 506 PETICION Folios: 18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 94,697
FECHA : DICIEMBRE 5 DE 2008

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ELOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80211950	05/12/2008	6,900,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
		TOTAL :	\$ 420,000.00

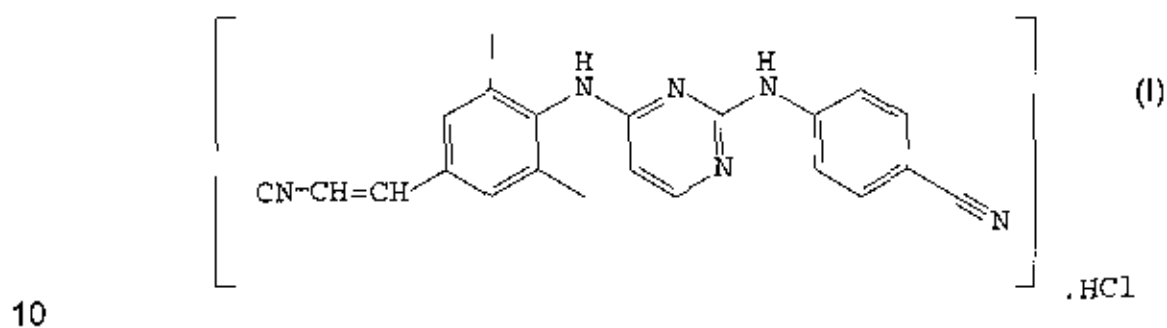
MON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

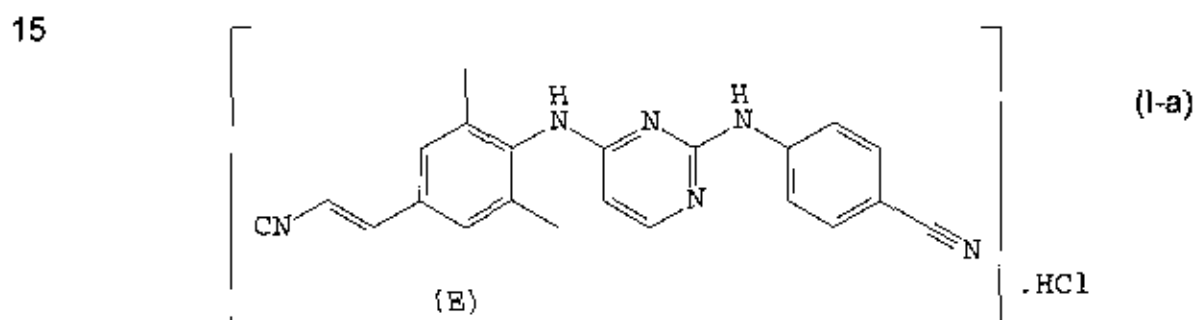
REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)



un N-óxido o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

- 2.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-a)



- 20
- 3.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I-a) es la forma polimórfica A caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.50^\circ \pm 0.2^\circ$ y $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$.

4.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada además porque la forma polimórfica A se caracteriza adicionalmente por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2 theta $9.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$,
5 $25.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $26.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

5.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I-a) es la forma polimórfica B caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $4.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $12.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

10 6.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque la forma polimórfica B se caracteriza adicionalmente por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $10.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $26.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

15 7.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I-a) es la forma polimórfica C caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $11.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $22.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

20 8.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque la forma polimórfica B se caracteriza adicionalmente por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

9.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I-a) es la forma polimórfica D caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $6.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

5 10.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque la forma polimórfica B se caracteriza adicionalmente por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones 2-theta $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $29.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

10 11.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizada además porque el compuesto de fórmula (I-a) es la forma polimórfica A caracterizada por un espectro de FTIR con bandas de absorción en aproximadamente 2217, 1652, 1497, 1435, 1338, 1199 y 550 cm^{-1} .

15 12.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque la forma polimórfica A se caracteriza adicionalmente por un espectro de FTIR con bandas de absorción en aproximadamente 1631, 1596, 1537, 1504, 1249, 1214, 1179, 1152 y 1070 cm^{-1} .

20 13.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque la composición es adecuada para administración oral.

181
181

14.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque la composición es una composición sólida.

5 15.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque comprende además un agente humectante.

16.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada además porque el agente humectante es éster de ácido graso de polietilenglicol.

10 17.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque la composición está en forma de un comprimido.

15 18.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada además porque está recubierta con una película.

19.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque tiene la siguiente composición:

- 20 (a) de 5 a 50% de ingrediente activo;
(b) 0.01 a 5% de agente humectante;
(c) 40 a 92% de un diluyente;
(d) 0 a 10% de un polímero;
(e) 2 a 10% de un desintegrante;

182
180

(f) 0.1 a 5% de un fluidizante;

(g) 0.1 a 1.5% de un lubricante.

20.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque
5 comprende una cantidad de ingrediente activo equivalente a 25 mg de la base libre (base equivalente) correspondiente.

21.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, caracterizada además porque la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un
10 núcleo del comprimido que tiene la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I-a)	27.5 mg (es decir, 25 mg de base equivalente)
Monohidrato de lactosa	242.0 mg
Hipromelosa 2910 15 mPa.s.	5.6 mg
15 Polysorbate 20	1.4 mg
Celulosa microcristalina	52.5 mg
Croscarmelosa de sodio	17.5 mg
Dióxido de silicio coloidal	1.05 mg
20 Estearato de magnesio	2.45 mg

22.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, caracterizada además porque la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un
núcleo del comprimido que tiene la siguiente composición:

	Compuesto de fórmula (I-a)	27.5 mg (es decir, 25 mg de base equivalente)
	Monohidrato de lactosa	55.145 mg
	Polivinilpirrolidona	3.25 mg
5	Polysorbate 20	0.35 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	16.605 mg
	Croscarmelosa de sodio	6.05 mg
	Estearato de magnesio	1.10 mg

23.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada además porque comprende una cantidad de ingrediente activo equivalente a 50 mg de la base libre (base equivalente) correspondiente.

24.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, caracterizada además porque la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo del comprimido que tiene la siguiente composición:

	Compuesto de fórmula (I-a)	55 mg (es decir, 50 mg de base equivalente)
	Monohidrato de lactosa	214.5 mg
20	Hipromelosa 2910 15 mPa.s.	5.6 mg
	Polysorbate 20	1.4 mg
	Celulosa microcristalina	52.5 mg
	Croscarmelosa de sodio	17.5 mg

184
184

Dióxido de silicio coloidal	1.05 mg
Estearato de magnesio	2.45 mg

25.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada además porque
5 comprende una cantidad de ingrediente activo equivalente a 75 mg de la base libre (base equivalente) correspondiente.

26.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, caracterizada además porque la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un
10 núcleo del comprimido que tiene la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I-a)	82.5 mg (es decir, 75 mg de base equivalente)
Monohidrato de lactosa	165.435 mg
Polivinilpirrolidona	9.75 mg
15 Polysorbate 20	1.05 mg
Celulosa microcristalina silicificada	49.815 mg
Croscarmelosa de sodio	18.15 mg
Estearato de magnesio	3.30 mg

27.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada además porque
20 comprende una cantidad de ingrediente activo equivalente a 100 mg de la base libre (base equivalente) correspondiente.

28.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, caracterizada además porque la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo del comprimido que tiene la siguiente composición:

5	Compuesto de fórmula (I-a)	110 mg (es decir, 100 mg de base equivalente)
	Monohidrato de lactosa	159.5 mg
	Hipromelosa 2910 15 mPa.s.	5.6 mg
	Polysorbate 20	1.4 mg
10	Celulosa microcristalina	52.5 mg
	Croscarmelosa de sodio	17.5 mg
	Dióxido de silicio coloidal	1.05 mg
	Estearato de magnesio	2.45 mg

29.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada además porque comprende una cantidad de ingrediente activo equivalente a 150 mg de la base libre (base equivalente) correspondiente.

30.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, caracterizada además porque la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo del comprimido que tiene la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I-a)	165 mg (es decir, 150 mg de base equivalente)
----------------------------	---

	Monohidrato de lactosa	330.87 mg
	Polivinilpirrolidona	19.5 mg
	Polysorbate 20	2.1 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	99.63 mg
5	Croscarmelosa de sodio	36.30 mg
	Estearato de magnesio	6.60 mg

31.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque la composición no contiene emtricitabina y disoproxil fumarato de tenofovir.

10 32.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, caracterizada además porque la composición no contiene uno o más inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos y/o inhibidores de transcriptasa inversa nucleótidos adicionales.

15 33.- Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque comprende las siguientes etapas:

(i) combinar en seco el ingrediente activo y parte del diluyente;

(ii) preparar una solución aglutinante al disolver el aglutinante y el agente humectante en el solvente de solución aglutinante;

20 (iii) rociar la solución aglutinante que se obtiene en la etapa (ii) en la mezcla obtenida en la etapa (i);

(iv) secar el polvo húmedo obtenido en la etapa (iii) seguido por tamizado y opcionalmente mezclado;

(v) mezclar la parte remanente del diluyente, el desintegrante y el fluidizante opcional en la mezcla obtenida en la etapa (iv);

(vi) opcionalmente agregar el lubricante a la mezcla que se obtiene en la etapa (v);

5 (vii) comprimir la mezcla obtenida en la etapa (vi) en un comprimido;

(viii) opcionalmente recubrir con una película el comprimido que se obtiene en la etapa (vii).

34.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se
10 hacen reaccionar la base libre correspondiente con ácido clorhídrico en presencia de un ácido adecuado.

35.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque el ácido adecuado es ácido acético.

36.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 34
15 o 35, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I-a) tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12.

37.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 32, caracterizada además porque el
20 compuesto de la fórmula (I-a) tiene un tamaño de partícula menor de 50 μm .

38.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada además porque el compuesto de la fórmula (I-a) tiene un tamaño de partícula menor de 25 μm .

1829
1008

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-23428

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

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **593** DE

FECHA **27 DE JUNIO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **24 DE SEPTIEMBRE DE 2008**

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 February 2004 (26.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/016581 A1

(51) International Patent Classification: C07C 255/42,
C07D 239/48, C07C 253/30, 253/20, A61K 31/505

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/050366

(22) International Filing Date: 7 August 2003 (07.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02078306.4 9 August 2002 (09.08.2002) EP

(71) Applicants (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE/BE); Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE). GULLEMONT,
Jérôme, Emile, Georges (FR/FR); c/o Janssen-Cilag
S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787
Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SCHIJS, Didier,
Philippe, Robert (BE/BE); c/o Janssen Pharmaceutica
N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). WILLEMS,
Joannes, Josephus, Maria (BE/BE); c/o Janssen Phar-
maceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
MEDAER, Bart, Petrus, Anna, Maria, Jozef (BE/BE);
c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse (BE). PASQUIER, Elisabeth, Therese,
Jeanne (FR/FR); c/o Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille
Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux

Cedex 9 (FR). JANSSEN, Paul, Adriaan, Jan (BE/BE);
c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse (BE). HEERES, Jan (NL/BE); c/o Janssen Phar-
maceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
LEENDERS, Ruben, Gerardus, George (NL/NL); c/o
Mecachem, Toernooiveld 100, NL-6503 CB Nijmegen
(NL).

(74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEU-
TICA N.V.; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, 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, MY, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

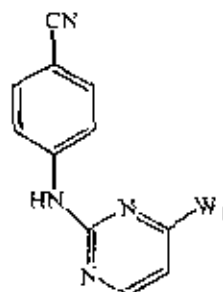
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

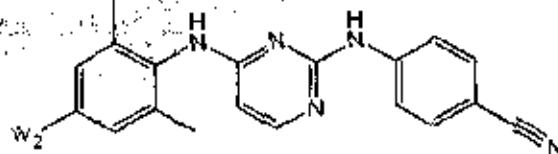
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(Continued on next page)

(54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF 4-[[4-[[4-(2-CYANOETHENYL)-2,6-DIMETHYLPHENYL]AMINO]-2-PYRIMIDINYL]AMINO]BENZONITRILE



(III)

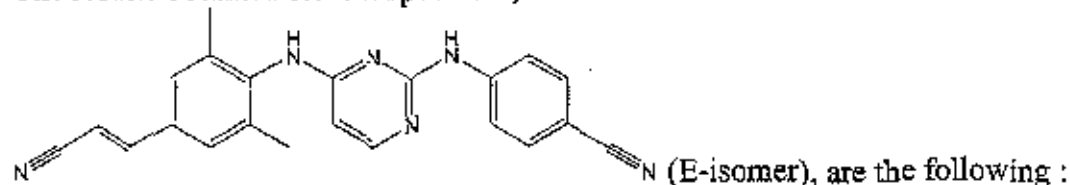


(IV)

(57) Abstract: Processes for the preparation of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile of formula (I), a N-oxide, a pharmaceutically acceptable acid addition salt, a quaternary amine or a stereochemically isomeric form thereof are provided, said processes comprise a) reacting 4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylbenzenamine with an intermediate of formula (III) in the presence of a suitable solvent; b) reacting an intermediate of formula (IV) with acrylonitrile in the presence of a suitable palladium catalyst, a suitable base and a suitable solvent; c) dehydrating the corresponding amide of the compound of formula (I)

540 nm. The dose achieving 50% protection according to the above formula was defined as the 50% inhibitory concentration (IC₅₀ in M). The ratio of CC₅₀ to IC₅₀ was defined as the selectivity index (SI).

5 The results obtained for Compound X, i.e.



$$\text{IC}_{50} = 10^{-9.4} \text{ M};$$

$$\text{CC}_{50} = 10^{-5} \text{ M};$$

$$\text{SI of } 10^{-5} \text{ M} / 10^{-9.4} \text{ M} = 25,119.$$

10

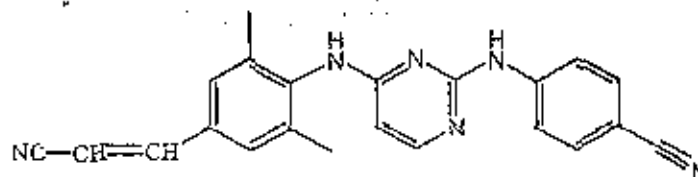
Compound X was also tested for its replication inhibiting activity towards resistant mutants of HIV-1 (single and double mutants). The obtained results revealed a high activity of Compound X against resistant strains.

15 In order to ensure an economical supply of the compounds of the invention for development purposes and marketing, an efficient synthetic process which can be carried out on a large, commercial scale is required for the production of the compounds.

20 It is an object of the present invention to provide processes for the preparation of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile, a N-oxide, a pharmaceutically acceptable addition salt, a quaternary amine or a stereochemically isomeric form thereof, with a high yield and under conditions which provide economic advantages for operation on a large, commercial scale.

25

The present invention therefore provides a process for the preparation of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile of formula (I), a N-oxide, a pharmaceutically acceptable acid addition salt, a quaternary amine or a stereochemically isomeric form thereof,



(I)

30

142

(EtO)₃PI₂, 2-chloro-1,3,2-dioxaphospholane, 2,2,2-trichloro-2,2-dihydro-1,3,2-dioxaphospholane, POCl₃, PPh₃, P(NCl₂)₃, P(NEt₂)₃, COCl₂, NaCl·AlCl₃, ClCOCOCl, ClCO₂Me, Cl₃CCOCl, (CF₃CO)₂O, Cl₃CN=CCl₂, 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine, NaCl·AlCl₃, HN(SiMe₂)₃, N(SiMe₂)₄, methane sulfonyl chloride and the like. All the reagents listed in said publication are incorporated herein by reference.

The product resulting from the above described reaction can, if desired, be converted into an acid addition salt by treatment with an acid and, if desired, stereochemically isomeric forms, *N*-oxide forms or quaternary amines of the product can be formed. The isolation of the reaction product from the reaction medium and, if necessary the further purification, can be performed according to methodologies generally known in the art such as, for example, extraction, crystallization, distillation, trituration and chromatography.

As used hereinbefore or hereinafter, the term halo is generic to fluoro, chloro, bromo and iodo.

For therapeutic use, salts of the compound of formula (I) are those wherein the counterion is pharmaceutically acceptable. However, salts of acids and bases which are non-pharmaceutically acceptable may also find use, for example, in the preparation or purification of a pharmaceutically acceptable compound. All salts, whether pharmaceutically acceptable or not are included within the ambit of the present invention.

The pharmaceutically acceptable addition salts as mentioned hereinabove or hereinafter are meant to comprise the therapeutically active non-toxic acid addition salt forms which the compound of formula (I) is able to form. The latter can conveniently be obtained by treating the base form with such appropriate acids as inorganic acids, for example, hydrohalic acids, e.g. hydrochloric, hydrobromic and the like; sulfuric acid; nitric acid; phosphoric acid and the like; or organic acids, for example, acetic, propanoic, hydroxyacetic, 2-hydroxypropanoic, 2-oxopropanoic, oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylic, methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, 4-methylbenzenesulfonic, cyclohexanesulfamic, 2-hydroxybenzoic, 4-amino-2-hydroxybenzoic and the like acids. Conversely the salt form can be converted by treatment with alkali into the free base form.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 February 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/016306 A1(51) International Patent Classification: C07D 403/12,
401/12, 407/12, 409/12, 413/12, 417/12, 403/14, 233/96,
A61K 31/505, C07D 239/46, 239/48, C07C 211/00

(21) International Application Number: PCT/EP02/08953

(22) International Filing Date: 9 August 2002 (09.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

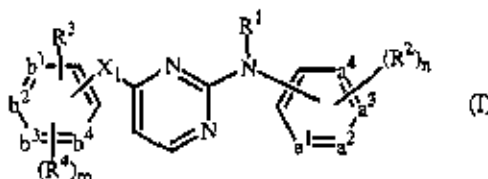
(30) Priority Data:
01203090.4 13 August 2001 (13.08.2001) EP
02077748.8 10 June 2002 (10.06.2002) EP(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GUILLEMONT,
Jérôme, Emile, Georges [FR/FR]; Janssen-Cilag S.A.,
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787
Issy-les-Moulineaux (FR). PALANDJIAN, Patrice
[FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins,
TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux (FR). DE
JONGE, Marc, René [NL/NL]; Janssen Pharmaceutica
N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). KOY-
MANS, Lucien, Maria, Henricus [NL/BE]; Janssen
Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse(BE). VINKERS, Hendrik, Maarten [NL/BE]; Janssen
Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse
(BE). DAERYAERT, Frederik, Frans, Desiré [BE/BE];
Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse (BE). HEERES, Jan [NL/BE]; Janssen Pharma-
ceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
VAN AKEN, Koen, Jeanne, Alfons [BE/BE]; Bruyn-
ingsstraat 3, B-8500 Kortrijk (BE). LEWI, Paulus, Joannes
[BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg
30, B-2340 Beerse (BE). JANSSEN, Paul, Adriaan, Jan
[BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse (BE).(74) Agents: QUAGHEBEUR, Luc et al.; Janssen Pharmaceu-
tica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).(81) Designated States (national): 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: HIV INHIBITING PYRIMIDINES DERIVATIVES

(57) Abstract: This invention concerns HIV replication
inhibitors of formula (I) the N-oxides, the pharmaceutically
acceptable addition salts, the quaternary amines and the
stereochemically isomeric forms thereof, wherein the ring
containing -a1=a2-a3=a4- and -b1=b2-b3=b4- represents phenyl,
pyridyl, pyrimidinyl, pirazinyl, pyridazinyl; n is 0 to 5; m is 1
to 4; R1 is hydrogen; aryl; formyl; C1-6alkylcarbonyl; C1-6alkyl;
C1-6alkyloxycarbonyl; substituted C1-6alkyl, C1-6alkylcarbonyl;
R2 is hydroxy, halo, optionally substituted C1-6alkyl,
C3-cycloalkyl, optionally substituted C2-6alkenyl, optionally
substituted C2-6alkynyl, C1-6alkyloxy, C1-6alkyloxycarbonyl.carboxyl, cyano, nitro, amino, mono- or di(C1-6alkyl)amino, polyhalomethyl, polyhalomethoxy, polyhalomethylthio, -S(=O)R6,
-NH-S(=O)R6, -C(=O)R6, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH2, -NHC(=O)R6, -C(=NH)R6 or a 5-membered heterocycle; X1 is -NR5,
-NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, C1-4alkanediyl, -CHOH-, -S-, -S(=O)p-, -X2-C1-4alkanediyl- or -C1-4alkanediyl-X2-; R3 is NHR13,
NR13R14, -C(=O)-NHR15, -C(=O)-NR15R16, -C(=O)-R15, -CH=N-NH-C(=O)-R16, substituted C1-6alkyl; optionally substituted
C1-6alkyloxy, C1-6alkyl; substituted C2-6alkenyl; substituted C2-6alkynyl; C1-6alkyl substituted with hydroxy and a second substituent;
-C(=N-O-R6)-C1-6alkyl; R7; or -X3-R7; R8 is halo, hydroxy, C1-6alkyl, C3-cycloalkyl, C1-6alkyloxy, cyano, nitro, polyhaloC1-6alkyl,
polyhaloC1-6alkyloxy, aminocarbonyl, C1-6alkyloxycarbonyl, C1-6alkylcarbonyl; formyl, amino, mono- or di(C1-6alkyl)amino; their
use as a medicine, their processes for preparation and pharmaceutical compositions comprising them.

194
194

HIV INHIBITING PYRIMIDINES DERIVATIVES

The present invention is concerned with pyrimidine derivatives having HIV (Human Immunodeficiency Virus) replication inhibiting properties. The invention further relates to methods for their preparation and pharmaceutical compositions comprising them. The invention also relates to the use of said compounds for the manufacture of a medicament for the prevention or the treatment of HIV infection.

Compounds structurally related to the present compounds are disclosed in the prior art.

WO 99/50250 and WO 00/27825 disclose substituted aminopyrimidines having HIV replication inhibiting properties.

WO 97/19065 discloses substituted 2-anilinopyrimidines useful as protein kinase inhibitors.

WO 00/62778 concerns cyclic protein tyrosine kinase inhibitors.

WO 98/41512 describes substituted 2-anilinopyrimidines useful as protein kinase inhibitors.

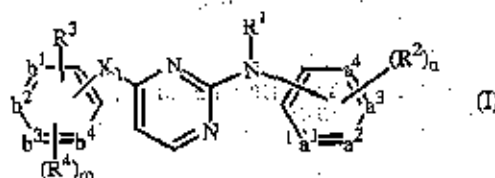
US 5,691,364 describes benzamidine derivatives and their use as anti-coagulants.

WO 00/78731 describes 5-cyano-2-aminopyrimidine derivatives as KDR kinase or FGFR kinase inhibitors useful in the prophylaxis and treatment of diseases associated with angiogenesis.

The compounds of the invention differ from the prior art compounds in structure, pharmacological activity and/or pharmacological potency.

Unexpectedly, it has been found that the compounds of the invention have an improved ability to inhibit the replication of Human Immunodeficiency Virus (HIV), in particular they have an improved ability to inhibit the replication of mutant strains, i.e. strains which have become resistant to art-known drug(s) (drug or multidrug resistant HIV strains).

The present invention concerns a compound of formula



108
145

-8-

imidazolyl, it may be 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl and the like, or when the carbocycle is naphthalenyl, it may be 1-naphthalenyl, 2-naphthalenyl and the like.

- 5 When any variable (eg. R^7 , X_1) occurs more than one time in any constituent, each definition is independent.

Lines drawn from substituents into ring systems indicate that the bond may be attached to any of the suitable ring atoms.

- 10 For therapeutic use, salts of the compounds of formula (I) are those wherein the counterion is pharmaceutically acceptable. However, salts of acids and bases which are non-pharmaceutically acceptable may also find use, for example, in the preparation or purification of a pharmaceutically acceptable compound. All salts, whether
15 pharmaceutically acceptable or not are included within the ambit of the present invention.

- The pharmaceutically acceptable addition salts as mentioned hereinabove are meant to comprise the therapeutically active non-toxic acid addition salt forms which the compounds of formula (I) are able to form. The latter can conveniently be obtained by
20 treating the base form with such appropriate acids as inorganic acids, for example, hydrohalic acids, e.g. hydrochloric, hydrobromic and the like; sulfuric acid; nitric acid; phosphoric acid and the like; or organic acids, for example, acetic, propanoic, hydroxyacetic, 2-hydroxypropanoic, 2-oxopropanoic, oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylic, methanesulfonic,
25 ethanesulfonic, benzenesulfonic, 4-methylbenzenesulfonic, cyclohexanesulfamic, 2-hydroxybenzoic, 4-amino-2-hydroxybenzoic and the like acids. Conversely the salt form can be converted by treatment with alkali into the free base form.

- The compounds of formula (I) containing acidic protons may be converted into their
30 therapeutically active non-toxic metal or amine addition salt forms by treatment with appropriate organic and inorganic bases. Appropriate base salt forms comprise, for example, the ammonium salts, the alkali and earth alkaline metal salts, e.g. the lithium, sodium, potassium, magnesium, calcium salts and the like, salts with organic bases, e.g. primary, secondary and tertiary aliphatic and aromatic amines such as methylamine,
35 ethylamine, propylamine, isopropylamine, the four butylamine isomers, dimethylamine, diethylamine, diethanolamine, dipropylamine, diisopropylamine, di-n-butylamine, pyrrolidine, piperidine, morpholine, trimethylamine, triethylamine, tripropylamine,

196/199

196

A. R. GEMERO. "Remington Formula". 19 ed. Ed. Medica Panamericana. 1995. Pp. 230-235, 245, 2226-2234.

Los puentes de hidrógeno se forman entre los átomos de hidrógeno y los átomos de nitrógeno y oxígeno. El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C. El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C.

Los puentes de hidrógeno se forman entre los átomos de hidrógeno y los átomos de nitrógeno y oxígeno. El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C.

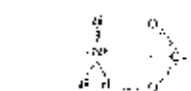
Elemento	Grupos
H, N, O	1, 2, 3
C, H, N, O	1, 2, 3, 4
C, H, N, O, S	1, 2, 3, 4, 5
C, H, N, O, S, P	1, 2, 3, 4, 5, 6
C, H, N, O, S, P, Cl	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
C, H, N, O, S, P, Cl, Br	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

La fuerza del puente de hidrógeno depende del solvente y del estado. Por ejemplo, la fuerza del puente de hidrógeno de (H₂N)₂ en agua es de 100 a 150 °C y en el benceno es de 100 a 150 °C. En agua el puente de hidrógeno es de 100 a 150 °C y en el benceno es de 100 a 150 °C.

El puente de hidrógeno también es responsable de la poca solubilidad de los compuestos hidrofóbicos como los aceites y grasas. En agua los compuestos hidrofóbicos no se disuelven y forman gotas.

Por otro lado, los puentes de hidrógeno también son responsables de la poca solubilidad de los compuestos hidrofóbicos como los aceites y grasas. En agua los compuestos hidrofóbicos no se disuelven y forman gotas.

Cuando se aplican fuerzas externas, como presión o tensión, los puentes de hidrógeno se rompen y los compuestos se vuelven más solubles.



El puente de hidrógeno se forma entre los átomos de hidrógeno y los átomos de nitrógeno y oxígeno. El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C.

Los puentes de hidrógeno se forman entre los átomos de hidrógeno y los átomos de nitrógeno y oxígeno. El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C.

La fuerza del puente de hidrógeno depende del solvente y del estado. Por ejemplo, la fuerza del puente de hidrógeno de (H₂N)₂ en agua es de 100 a 150 °C y en el benceno es de 100 a 150 °C. En agua el puente de hidrógeno es de 100 a 150 °C y en el benceno es de 100 a 150 °C.

El puente de hidrógeno también es responsable de la poca solubilidad de los compuestos hidrofóbicos como los aceites y grasas. En agua los compuestos hidrofóbicos no se disuelven y forman gotas.

Propiedades físicas activas

La derivación de las propiedades físicas de los compuestos orgánicos puede explicarse en términos de la fuerza de los puentes de hidrógeno. Las propiedades físicas activas dependen del número y la fuerza de los puentes de hidrógeno. Esta actividad permite explicar muchas propiedades físicas de los compuestos orgánicos.

Volúmenes molares, que también se explican por el puente de hidrógeno, se explican por el puente de hidrógeno. El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C.

En la serie homóloga de alcoholes, por ejemplo, el punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C.

El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C.

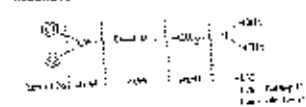
El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C.

El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C.

El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C.

El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C.

La aplicación de la ley de los gases ideales a los gases ideales puede explicarse por el puente de hidrógeno. El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C.



El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C.

El punto de fusión de los compuestos orgánicos de hidrógeno y nitrógeno es de 100 a 150 °C y el de los compuestos orgánicos de hidrógeno y oxígeno es de 100 a 150 °C.

Análisis por espectro X

En los últimos años el método de espectroscopia de rayos X ha sido muy utilizado para el análisis de los compuestos orgánicos. Este método permite determinar la estructura molecular de los compuestos orgánicos.

Para explicar los resultados de espectroscopia de rayos X, se debe considerar la estructura molecular de los compuestos orgánicos. La estructura molecular de los compuestos orgánicos puede explicarse por el puente de hidrógeno.



Fig. 13-14. The use of the 1980-81 data to estimate the 1982-83 data for the period 1982-83 to 1983-84.

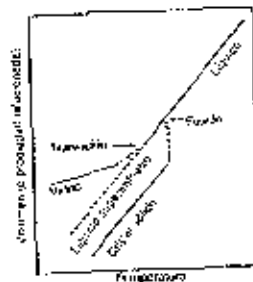
Sub 4a

Algunos ejemplos de diferentes clasificaciones, entre los tipos principales de uniones mantienen la cohesión de los sólidos: las uniones fuertes implican procesos de fusión mas allá a las superficies. En orden de fuerza decreciente. los tipos de enlaces son: covalentes, iónicos, enlaces de valencia (hidrogeno) y moleculares.

Las informaciones son ejemplos de un solo número con características de regularidad para un número entre el rango cuantitativo ordinal y el ordinal. Son similares las medidas que consisten en día y en los elementos son ejemplos de rangos de medidas que hacen a cualquier elemento antes del límite para los elementos, son elementos útiles de los rangos. En el tipo *información* las medidas de rango son preguntas que van a ser interesantes entre los límites de selección, la estimación global y muy simple al nivel ordinal y suficiente. El otro tipo es el de *información*, donde todos los límites de rango de los límites, contribuyen a la combinación en cualquier forma.

Los jóvenes, las adolescentes son más firmes y más claros que los adultos. Pero, esto se debe probablemente a que los adolescentes y la comunidad disfrutan perfectamente regular los rituales por los que participan en las puestas de los cristales. Desde luego, esto elimina del resto. Estos procesos están inhibidos en las acciones porque los jóvenes estudiantes, o de solista interior, están con las distracciones y con las acciones regulares de mundo que cualquier distracción del trabajo que se pensara hace más difícil el desarrollo.

Del proceso que también depende de la estructura interna y de las posibilidades de desarrollo de este pro-

[illegible]

cial de ella es el secuestro a sangre. Sólo se llega a este concepto de que un hombre puede ser poseído más que por una mujer, marginando al matrimonio. Por último, se llega a un punto en que se ha superado el matrimonio. Ya no se está en el mundo de la sexualidad, sino en el mundo de la violencia. Los sentimientos no juegan papeles apenas la relación de las dos de las personas cesa. Una sexualidad por lo tanto basada en el poder, en el tipo de masculinización para el mundo de la violencia.

ପିତାମହାବଳିକା

El procedimiento, que en la estructura de una o más formas de trabajo, permite a todos los miembros la participación de la mayoría de las decisiones sobre las actividades de la empresa o de las actividades de la empresa, se refiere a las estructuras organizativas que permiten a los miembros de la empresa participar en las decisiones de la empresa. En general, los miembros de la empresa tienen diferentes patrones de participación de los miembros, por lo que la forma de la estructura organizativa y de la estructura organizativa, y con ellos, la forma de la estructura organizativa.

Para el momento, el factor más crítico es que la explotación en el terreno es absolutamente caótica y el factor limitante de la actividad es, sin duda, la disponibilidad de poder humano. En el plan técnico, como siempre, existen cosas que se pueden hacer, pero las limitaciones políticas parecen ser las más difíciles de superar. Como la inspección de la explotación de la zona, el problema de reorganización por sí y la relación con el gobierno son muy importantes. La disponibilidad

reputación en el subsector. Al parecer, todos los interesados en negocios pueden ser, según algunos pedidos, los y los miembros de firmas dependientes de la existencia de un negocio. Un ejemplo de esto último es el caso de firmas que producen o fabrican de alguna manera, como el material de construcción a partir de árboles, al 90% en el mundo. Los dos puntos más importantes en puntos de la firma, pero, que me es más importante, la misma producción a partir del trabajo se divide en un número de sub-sectores.

LITERATURE

8. Koryunov, M. V. *Sov. Phys. USSR*, **10**, 1974.
9. Gerasimov, V. B.; Chiryaev, E. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR*, **11**, 224, 1977.
10. Pflaum, J. E. *J. Phys. Chem. Sol.*, **21**, 460, 1964.
11. Girice, L. F.; Koster, H. *Introduction to Organic Chemistry*, 2nd ed., Moscow, Mir, 1968, 1970.
12. Helling, H. *The Nature of the Chemical Bond*, 2nd ed., Moscow, Mir Press, 1966, p. 694; 225, 6, 694, 1973, 1974.
13. Fajans, K. *Conceptual Principles of Organic Chemistry*, 2nd ed., 2nd ed., Moscow, Mir Press, New York, 1952, 1959.
14. Fajans, K. *J. Phys. Chem.*, **51**, 275, 1947.
15. Lenz, H. *Chem. Ber.*, **11**, 1082, 1978, 1979.
16. Dzhilalov, A. A. *Chem. Ber.*, **11**, 1082, 1978, 1979.
17. Shklyarskiy, I. A.; Niz'man, I. *Phys. Chem.*, **22**, 498, 1968.
18. J. H. H. van der Waals, *Physica*, **1**, 1, 1934.
19. Hirsch, C. *Advances in Physical Chemistry*, **1**, 1, 1934.
20. Hirsch, C. *Advances in Physical Chemistry*, **1**, 1, 1934.
21. Hirsch, C. *Advances in Physical Chemistry*, **1**, 1, 1934.
22. Hirsch, C. *Advances in Physical Chemistry*, **1**, 1, 1934.
23. Hirsch, C. *Advances in Physical Chemistry*, **1**, 1, 1934.
24. Hirsch, C. *Advances in Physical Chemistry*, **1**, 1, 1934.
25. Hirsch, C. *Advances in Physical Chemistry*, **1**, 1, 1934.
26. Hirsch, C. *Advances in Physical Chemistry*, **1**, 1, 1934.
27. Hirsch, C. *Advances in Physical Chemistry*, **1**, 1, 1934.
28. Hirsch, C. *Advances in Physical Chemistry*, **1**, 1, 1934.
29. Hirsch, C. *Advances in Physical Chemistry*, **1**, 1, 1934.
30. Hirsch, C. *Advances in Physical Chemistry*, **1**, 1, 1934.

WILKESBARIA

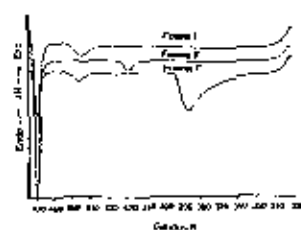
- Anton EJ et al: *Stomatodysplasia and histological density of tongue squamous cell carcinoma*. *Am J Surg*. 1983;146:100-103.
- Black H: *Stomatodysplasia of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*. New York, 1985.
- Lee, JH: *SAR Side Effects and Drug Design*. Marcel Dekker, New York, 1997.



Métodos en química orgánica. 1.º Método de síntesis de polímeros orgánicos con una cadena carbona o inorgánica, con la finalidad para la fabricación de plásticos. (Cfr. 1.º y 2.º vol.)

Los polímeros pueden clasificarse en uno de los dos grupos que son:

- Polímeros de una forma polimérica, que solamente varía en el grado de ramificación de la estructura, como el caucho, por ejemplo.
- Polímeros de una forma polimérica y de una forma oligomérica, como los plásticos, que se ramifican en oligómeros y en polímeros.

Fig. 63-d. The same as Fig. 63-b; Porphyry E. 1st + II de S.M.A. - Japan.

La investigación determinó que una droga química en altas dosis puede causar cáncer en ratones. Los investigadores encontraron que las emulsiones de las drogas químicas en las células pueden producir cáncer. Los investigadores encontraron que las emulsiones de las drogas químicas en las células pueden producir cáncer. Los investigadores encontraron que las emulsiones de las drogas químicas en las células pueden producir cáncer.

400 paises de diferentes partes del mundo e
-na línea inicial para revelar el futuro de la vida en el
futuro. Los científicos han estado trabajando en un

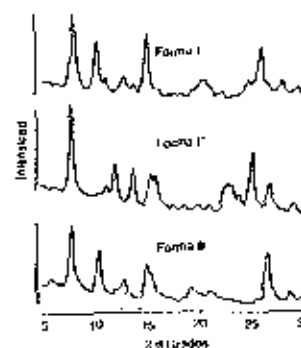


Fig. 13-9. Polymers of 2,2,4,4-tetrafluorobutene-1, $M_n = 11,500$, $M_w/M_n = 1.04$.

un sistema de dinámicas disciplinativas. La figura R-1 ilustra estos tipos de disciplina por sus dos primeros de un gerrado autoliquidante que disminuye una desviación durante el período siguiente, sin embargo, cuando se añaden un método de disciplina de carácter negativo se logra disminuir las desviaciones en sus causas raíz, la desviación. Este concepto se ilustra en la figura R-2. A partir de los datos precedentes, para el dispositivo, se vio a la vez la necesidad de que se corrigieran deficiencias operativas en los dispositivos de los tres tipos de administración de dispositivos.

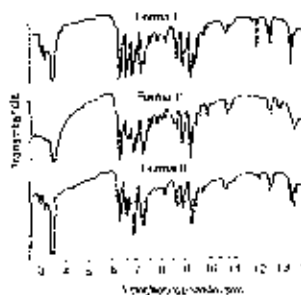


Fig. 55-39. *Agave* sp. showing a cross-section of the stem. (19) J. H. R. & L. H. R.

¹² J. P. A. de Vries, in *Handbook of the Chemistry of the Carbonium Ion*, ed. R. C. Evers, Plenum Press, New York, 1977, p. 1.

estados, como, vale la pena decir, los en los países de Europa del Este, la América Latina, y el Sudeste asiático. En consecuencia, en su momento, los investigadores de la OCDE, al evaluar los resultados de la reforma, se enfrentaron a la necesidad de desarrollar un nuevo tipo de indicadores para medir la productividad. En consecuencia, los indicadores de productividad se basaron en el producto bruto interno (PBI) por hora trabajada, en vez de en el producto bruto interno (PBI) por hora trabajada. Los investigadores de la OCDE, al evaluar los resultados de la reforma, se enfrentaron a la necesidad de desarrollar un nuevo tipo de indicadores para medir la productividad. En consecuencia, los indicadores de productividad se basaron en el producto bruto interno (PBI) por hora trabajada, en vez de en el producto bruto interno (PBI) por hora trabajada.

Compresión y compactación

Quanto aos efeitos da intervenção, verificamos que os sujeitos do grupo de intervenção apresentaram melhor desempenho em todas as situações de avaliação, quando comparados com os sujeitos do grupo controle. Os resultados foram estatisticamente significativos em todas as situações de avaliação, exceto no teste de compreensão de leitura, onde não houve diferença estatística entre os grupos.

La muestra de la actividad científica en el campo de la ecología, en particular, en el estudio de la estructura y el funcionamiento de los ecosistemas, es el resultado de la interacción de factores que se relacionan con el conocimiento científico, con la tecnología, con la capacidad de gestión, con la voluntad política, con la disponibilidad de recursos, con la cooperación internacional, con el apoyo de la sociedad y con el liderazgo de la comunidad científica. En este sentido, el estudio de la estructura y el funcionamiento de los ecosistemas es un campo de investigación que requiere un enfoque multidisciplinario y una cooperación internacional.

Propiedades químicas

12. *Interpretation of the results of the study*

En el estudio de la salud pública, desde su nacimiento, se ha interesado por el estudio de los factores que influyen en la salud y en la enfermedad. En este sentido, el estudio de la salud pública se ha desarrollado en tres grandes áreas: la epidemiología, la prevención y el control de enfermedades, y la promoción de la salud.

La epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de las enfermedades y de los factores que influyen en la salud. Se divide en epidemiología descriptiva, que describe la distribución de las enfermedades, y epidemiología analítica, que busca los factores que influyen en la salud.

La prevención y el control de enfermedades es el estudio de las medidas que se pueden tomar para prevenir la aparición de enfermedades y para controlar su propagación. Se divide en prevención primaria, que busca prevenir la aparición de enfermedades, y prevención secundaria, que busca controlar la propagación de enfermedades.

La promoción de la salud es el estudio de las medidas que se pueden tomar para mejorar la salud de la población. Se divide en promoción de la salud individual, que busca mejorar la salud de cada individuo, y promoción de la salud comunitaria, que busca mejorar la salud de la comunidad.

En este estudio, se han analizado los factores que influyen en la salud y en la enfermedad, y se han propuesto medidas para mejorar la salud de la población. Los resultados de este estudio son los siguientes:

- La salud pública es un campo de estudio que se ha desarrollado en tres grandes áreas: la epidemiología, la prevención y el control de enfermedades, y la promoción de la salud.
- La epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de las enfermedades y de los factores que influyen en la salud.
- La prevención y el control de enfermedades es el estudio de las medidas que se pueden tomar para prevenir la aparición de enfermedades y para controlar su propagación.
- La promoción de la salud es el estudio de las medidas que se pueden tomar para mejorar la salud de la población.

Los resultados de este estudio demuestran que la salud pública es un campo de estudio que se ha desarrollado en tres grandes áreas: la epidemiología, la prevención y el control de enfermedades, y la promoción de la salud. Los resultados de este estudio son los siguientes:

- La salud pública es un campo de estudio que se ha desarrollado en tres grandes áreas: la epidemiología, la prevención y el control de enfermedades, y la promoción de la salud.
- La epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de las enfermedades y de los factores que influyen en la salud.
- La prevención y el control de enfermedades es el estudio de las medidas que se pueden tomar para prevenir la aparición de enfermedades y para controlar su propagación.
- La promoción de la salud es el estudio de las medidas que se pueden tomar para mejorar la salud de la población.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES2020
Bogotá, D.C.,Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	07023428
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	021
	Folios	021

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐
No. Sol. Internacional	PCT/EP2005/054342		
Fecha de Presentación Internacional	2-09-2005		

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 le comunica:

1. Documentos estudiados:

- 1.1. Descripción: (Folios: 43 a 115) como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 a 16 (Folios: 116 a 119) como se radicó inicialmente. Modificadas: 1 a 16 (folios: 166 a 169). Modificadas: 1 a 40 (folios: 178 a 188).
- 1.3. Prioridad: 02/09/2004, 03/09/2004 y 25/02/2005, MY PI20043578, PCT/EP2004/052028 y EP 05101467.0.

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Clorhidrato de 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil) amino)-2-pirimidinil) amino) benzonitrilo".

El objeto de la presente solicitud se refiere a la sal clorhidrato (HCl) de 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil) amino)-2-pirimidinil) amino) benzonitrilo, un N-óxido o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

De acuerdo con la descripción, el documento WO 03/16306 describe derivados de pirimidina que inhibe la replicación de VIH entre los cuales está 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El documento WO 04/0162581 describe procedimientos para preparar 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo.

Este compuesto en particular el isómero E, tiene excelente actividad de inhibición de replicación de VIH contra la forma silvestre de VIH así como cepas resistentes tanto a un medicamento como a medicamentos múltiples de VIH. De esta manera, el compuesto tiene potencial para ser un buen candidato para el desarrollo de un medicamento para el tratamiento de infección por VIH.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 32, 37 y 38 (folios: 178 a 186, 187): Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

Reivindicación 33 (folios: 186 y 187): Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

Reivindicaciones 34 y 35 (folio: 187): Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I.

Reivindicaciones 39 y 40 (folio: 188): Una partícula de un compuesto de la fórmula (I-a) tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una sal del compuesto 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo que tenga una biodisponibilidad mejorada in vivo en comparación con la base libre, que no sea higroscópica y química y físicamente estable.

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en la sal clorhidrato de 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo, en particular su isómero E.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/505.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones 33 a 36 (folios: 186 y 187) que se relacionan con un procedimiento para preparar una composición farmacéutica y un compuesto de la reivindicación 1, son bastante generales, puesto que no mencionan específicamente los componentes de las mezclas, no mencionan las variables que intervienen en los procedimientos; las reivindicaciones 34 a 36 no mencionan los pasos o etapas del procedimiento de preparación. En la reivindicación 33 se encuentran términos que no son concisos, por ejemplo: "opcionalmente", "aglutinante", "humectante", "diluyente", "desintegrante", "fluidizante", "lubricante", "recubrir con una película".

Las reivindicaciones 39 y 40 (folio: 188) que se refieren a una partícula, caracterizada porque tiene un tamaño de partícula menor de 50 µm, no son claras puesto que no están caracterizadas por los componentes de la partícula sino por una

característica física de la partícula. Además, no se comprende si se trata de una composición o formulación farmacéutica. Si este es el caso, ya estaría reivindicada la materia en las reivindicaciones relacionadas con composición.

Las reivindicaciones 31 y 32 (folio: 186) que reclaman una composición caracterizada porque no contiene unos principios activos, no son claras ni concisas; hay que recordar que una composición farmacéutica se debe caracterizar por sus componentes en sí, y no por los que no contiene.

5. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

6. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 2-09-2004, 3-09-2004, 25-02-2005.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2004/016581	Processes for the preparation of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile	26 de febrero de 2004
D2	WO 03/016306	HIV-inhibiting pyrimidines derivatives	27 de febrero de 2003
D3	Libro ¹	Remington Farmacia	1995

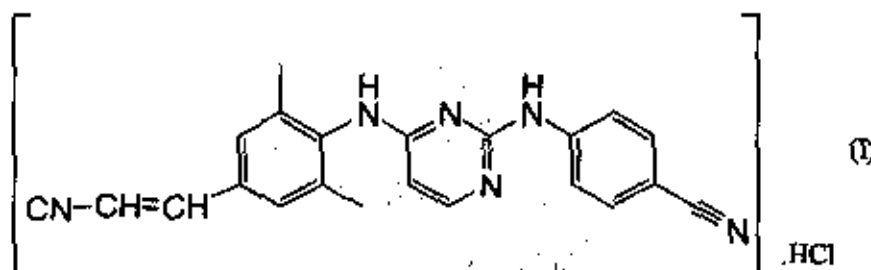
7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Novedad (artículo 16 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

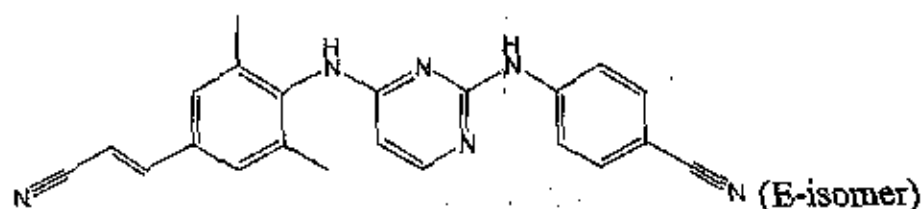
La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 07023428, se refiere a:

Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

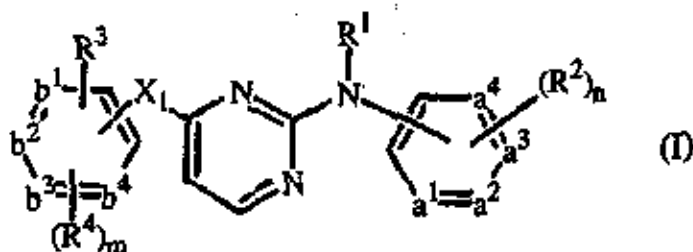


1. AR. GENNARO, "Remington Farmacia", 19 ed, Ed. Médica Panamericana, 1995. Pp 2233, 2234

La anterioridad: WO 2004/016581 (folios: 190 a 192), se relaciona con: un proceso para la preparación de 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo, un N-óxido, una sal ácida de adición, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo. Entre las sales que se pueden preparar están las de clorhidrato. Este compuesto tiene actividad inhibitoria de cepas mutantes resistentes de VIH-1.



La anterioridad: WO 03/016306 (folios: 193 a 195), trata sobre: derivados de pirimidina inhibidoras de VIH. Entre los compuestos que divulga se encuentra la base libre de la sal de la presente solicitud. Entre las sales que se describen están las de clorhidrato (ver folio: 195).



El elemento característico de la sal clorhidrato reivindicada, ya era conocido en D1 y D2; por lo cual la composición y procedimientos de preparación de las reivindicaciones 1 a 40 (folios: 178 a 188) no pueden considerarse nuevos.

7.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

La anterioridad WO 2004/016581 (folios: 190 a 192) enseña el compuesto 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo que tiene actividad para el VIH; también divulga que se pueden formar sales como las de clorhidrato, así como las composiciones farmacéuticas y procedimientos de preparación de los mismos.

El documento WO 03/016306 (folios: 193 a 195) divulga derivados de pirimidina entre los que se encuentra 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo, sus sales farmacéuticamente aceptables como las de clorhidrato y composiciones de las mismas.

De otro lado, es de conocimiento general que entre los factores que afectan la solubilidad y velocidad de disolución de un fármaco se encuentran las variaciones químicas -como lo son las sales farmacéuticas- y el tamaño de partícula. Las variaciones químicas no alteran la esencia de la respuesta farmacológica, pero sí pueden incidir en la solubilidad; es sabido que cuanto mayor sea la solubilidad, mayor será la velocidad de disolución y por consiguiente, más rápido se absorbe, es decir, mejora la biodisponibilidad del fármaco. Por su parte, la reducción del tamaño de partícula incrementa el área de contacto de un sólido con el medio que lo rodea,

lo cual implica en la mayoría de los casos, una mayor cantidad de fármaco absorbido y velocidad de absorción, niveles sanguíneos más elevados, entre otras. Esto se puede constatar en el libro: "Farmacia Remington" (folios: 203 y 204).

Asimismo, en los estudios de preformulación de cualquier fármaco siempre se evalúa la solubilidad y estabilidad (tanto higroscópica como termodinámica) de dicho principio activo; cuando un fármaco no tiene una velocidad de disolución ni una estabilidad adecuadas, va a haber problemas de biodisponibilidad por lo cual se hace necesario realizar estudios de preformulación que minimicen estos inconvenientes. Las formas más usuales para mejorar condiciones de solubilidad y estabilidad de los fármacos es obteniendo sus sales -en donde los agentes formadores de sal son seleccionados de forma empírica por un químico farmacéutico-, sus cristales -en donde los solventes empleados se seleccionan también en forma empírica-.

En la formación de sales y selección de los agentes formadores de sal, se tienen en cuenta: la estabilidad química y física, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad (ver página: 2233, folio: 204).

Por lo tanto, era obvio para la persona versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en D3 con el fin de mejorar la biodisponibilidad de las composiciones de 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil) amino)-2-pirimidinil) amino) benzonitrilo, descritas en D1 y D2.

Ahora bien, respecto a las reivindicaciones 3 a 12 (folios: 178 a 180), es ampliamente conocido por cualquier persona versada en la materia que para que un compuesto o una sal pueda emplearse como fármaco debe ser estable tanto termodinámicamente como higroscópicamente, de lo contrario no DEBE emplearse a la hora de hacer una formulación para administración a los pacientes. Así pues, se debe realizar una serie de ensayos de preformulación para poder encontrar las formas cristalinas más estables de los compuestos para poderlos incorporar en una forma farmacéutica deseada: tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, soluciones, inyectables, etc.

Según la **Farmacia de Remington** (ver página: 2227, folio: 200) la tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. Una vez demostrado que un compuesto existe en más de una forma cristalina se dispone de numerosas técnicas para identificar las distintas fases polimórficas presentes y una de ellas es la difracción de polvo con rayos X.

Cuando se ha determinado que un fármaco existe en más de una forma cristalina es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas. El disolvente de cristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predomine una forma de cristal (ver página: 2229, folio: 201).

De igual manera el libro: "Farmacia de Remington" (folios: 196 a 202) menciona principios básicos de cristales y de polimorfismo; donde también se habla de las técnicas de identificación de estructuras químicas de compuestos aislados entre las cuales están los métodos espectrométricos convencionales (IR, UV, RMN y DRO); una de las técnicas utilizadas es el análisis cristalográfico por rayos X para determinar la estructura tridimensional de una molécula. Allí también se explica que todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X, los cuales pueden ser muy útiles para la identificación y análisis cuantitativo de mezclas sólidas, en la industria farmacéutica para identificar y clasificar formas polimorfas y solvatadas de fármacos. Asimismo, este documento enseña que la extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación. En los últimos años los estudios de rayos X se han acoplado con enfoques gráficos y cuantitativos

computarizados de la relación estructura-actividad en un diseño de fármacos asistido por computador (ver folios: 196 a 198, pág. 230 a 235).

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de una sal del compuesto 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo que tenga una biodisponibilidad mejorada in vivo en comparación con la base libre, que no sea higroscópica y química y físicamente estable, se había resuelto previamente mediante una composición farmacéutica que comprende sales de clorhidrato de 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo y procedimientos de preparación de las mismas ya conocidos(as). Por esta razón se considera que la composición farmacéutica reivindicada en la presente solicitud es evidente para una persona medianamente versada en la materia.

La(s) reivindicación(es) 1 a 16 de esta solicitud no menciona(n) una característica que conceda un efecto inesperado o especial a las composiciones farmacéuticas que comprenden la composición farmacéutica, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que es obvia para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1-D3, D2-D3 divulgaban previamente composiciones de clorhidrato de 4-((4-((4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)amino)benzonitrilo y procedimientos de preparación (folios: 190 a 204), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2004/016581	1 a 40	Novedad y Nivel Inventivo
D2	WO 03/016306	1 a 40	Novedad y Nivel Inventivo
D3	Remington Farmacia	1 a 40	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 sesenta días contados a partir de la fecha de la 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 Nº 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 27 AGO. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 2903	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
---------------------------	---