

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

55.

PATENTE DE INVENCION

07-23428

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO

"CLORHIDRATO DE 4-[[4-[[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-
PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILO"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/505

71 SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N V Y TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA Y CO CORK, IRLANDA

74 REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTÁ, D C

8.11.2007

FW 02.09.2007

Prodr, Cesena

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RDC: 07-023428-00000-0000
Pec: 2007-03-08 10:42:32 Dep. 2007-03-08 10:42:32
FOLIO 11 PATENTE
ACT 411 PRESENTACION FORME 121

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Y TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica y EastGate Village, EastGate, Little Island, Co Cork, Irlanda.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica y Co Cork, Irlanda.

Lugar de Constitución: Bélgica.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: STEVENS, Paul, Theodoor, Agnes; PEETERS, Jozef; VANDECRUYS, Roger, Petrus, Gerebern; STAPPERS, Alfred, Elisabeth y COPMANS, Alex, Herman.

Dirección: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse.

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/054342

Fecha: 02/09/05

Publicación Internacional No. WO 2006/024668 A1

Fecha: 09/03/06

⑥

Título (54) "CLORHIDRATO DE 4-[[4-[(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILLO"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/505

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

MY

EP

EP

(32) Fecha

02/09/04

03/09/04

25/02/05

(31) Número de Solicitud

PI20043578

PCT/EP2004/052028

05101467.8

⑨

Comprobante de Pago No. 07-14.347

Fecha: 19 de Febrero de 2007

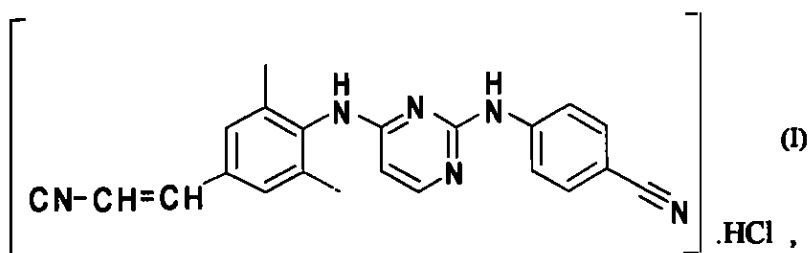
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. (Poder Janssen Pharmaceutica N.V.).
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, documento de notificación de registro de cambio de dirección del solicitante TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD. con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RSC: 07-023428-00000-0000
FSC: 2007-08-01 18:42:32 Usp. 2020 NUEVE ALFOMBRAS
FSC: 11 PATENTE
EVS: 3/8 PASADONALIA
ACT 411 PRESENTACION Folio: 12/

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176689-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 14,347
FECHA : FEBRERO 19 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769795	19/02/2007	5,260,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

.

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-04-469 de un documento escrito en Inglés/ español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO**, y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** otorgado por **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Firmado por:

Luc Quaghebeur

Titular Encargado

Certificación Notarial (Corporación)

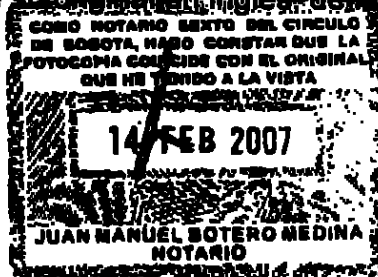
Certificación por la cual se certifica la firma precedente.

(fdo)

Notario Público
Jozef Coppens

Sigue legalización mediante Apostilla

Esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

4

Traducción oficial Nr 0465/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden,
traductora oficial

Visto para legalización por nosotros, Jozef Coppens, notario con sede en B-
2350 Vosselaar, Bélgica, de la firma de Luc Quaghebeur, Vosselaar el
24/8/2004.

Vosselaar, 24-08-2004.

Sello redondo: Jozef Coppens, Notario de Vosselaar

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA
- Esta Acta pública
2. ha sido firmada por Coppens Jozef
3. actuando en calidad de Notario
4. y está prevista del sello de Notaria Vosselaar

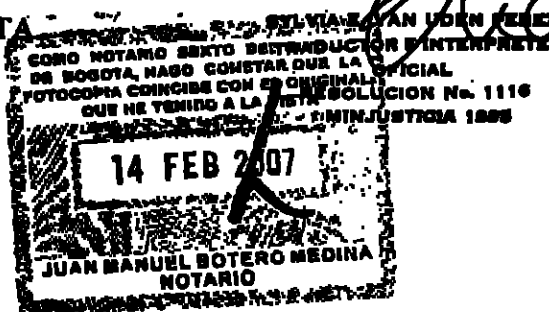
Atestada

5. en Bruselas
6. el 31-8-2004
7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo
8. bajo el nr: 9805040831267560
9. sello

10. firma
[fue firmado]
C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

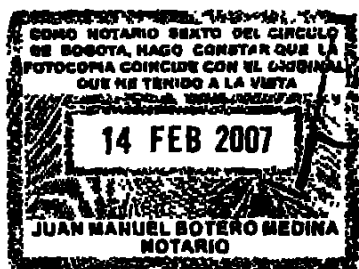
ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA
Bogotá, 2 octubre 2004



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Sylvia
368641
cuya firma aparece en el
documento de empeña
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
JUN OCT -4 A 11: 16
Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Traducción oficial Nr 0464/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden,
traductora oficial

JUZGADO DE COMERCIO

Acta de empresas

Nieuwe Kaai 41 – 2300 Turnhout

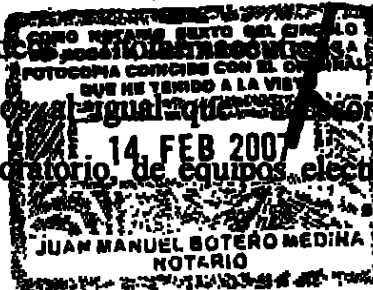
ACTA DE INSCRIPCION

Gastos: 30 euros

Nr rep. 2004.00307

ROR 426

El suscrito secretario judicial del juzgado de comercio con sede en Turnhout confirma que la sociedad anónima JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) con sede en 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr. 30, inscrito en el registro mercantil de Turnhout bajo el no. 4.203 y conocido en la base de datos empresarial bajo el no. 0403.834.160 fue fundada ante el notario Fernand Dierckx en Turnhout el 23 de octubre 1934. La sociedad también puede utilizar el nombre de "Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development" dentro del marco de su departamento de investigación y desarrollo. El nombre de la sociedad y la denominación comercial pueden utilizarse o bien sea en forma separada o en forma conjunta. El capital social de la sociedad asciende a cincuenta millones doscientos mil euros (50.200.000). El objetivo social es: todas las acciones que tengan relación directa o indirecta con la investigación científica, la compra, la fabricación, el acondicionamiento o el reempaque, la representación, el otorgamiento de licencias o tomar licencia, la venta, la importación y la exportación, arrendar y en general cerrar toda clase de transacciones con relación a productos farmacéuticos, químicos, biológicos, veterinarios, hospitalarios y de laboratorio, de equipos electrónicos y sus



Sylvia E. van Uden Perez
D.O.C. OR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINISTERIO DE JUSTICIA 1998

accesorios, incluyendo computadores con destino a empresas comerciales, financieras e industriales, de artículos de textil, alimentos, artículos de plástico y de empaque; la participación en el amplio sentido de la palabra en todas sus formas posibles en otras empresas a fundar o ya fundadas con un fin similar y con todas las implicaciones comerciales y financieras del caso; bienes muebles o inmuebles que tengan una relación directa o indirecta con el fin social incluyendo todas las acciones de gestión hasta la obtención, mantenimiento, protección, entrega, venta, obtención y entrega de licencia de todas las patentes, marcas de fábrica y comerciales individuales y colectivas y derechos de autor, el transporte por cuenta de terceros. Sin embargo está excluido del objetivo actuar como arrendador en acuerdos de arriendo financieros en el sentido de la Decisión Real no 55 del 10 de noviembre de mil novecientos sesenta y siete.

Se nombraron como directivos de la sociedad a:

Collier Dirk, nacido el 15.02.1956 con domicilio en Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, nacido el 19.11.1952, con domicilio en Karel van Byenlaan 4, B-2340 Beerse.

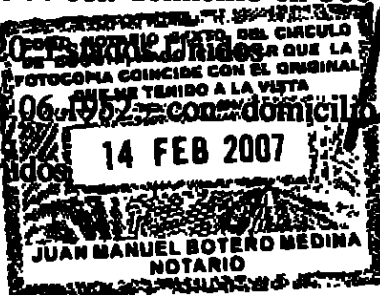
Hex René, nacido el 15.03.1951 con domicilio en Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest.

Lauwers Ludo, 27.09.1951 con domicilio en Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, nacido el 01.11.1950 con domicilio en 3 Stonehenge Lane, Bridgewater NJ 08807 Estados Unidos

Peterson Per, nacido el 11.07.1944 con domicilio en 380 Mountain Road, Basking Ridge New Jersey 07920 Estados Unidos

Poon Christine, nacida el 23.06.1952 con domicilio en Library Place, Princeton NJ 08540, Estados Unidos



SYLVIA E. VAN NEN PEREZ
TRADUCTOR e INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINISTERIO DE JUSTICIA 1998

Sheffield David, nacido el 24.09.1948, con domicilio en Sapphire Drive 10,
West Windsor NJ 08550, Estados Unidos

Shetty Ajit, nacida el 20.05.1946, con domicilio en Wielewaalstraat 12, B-
2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, nacido el 02.10.1945 con domicilio en Populierenlaan
14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, nacido el 27.10.1938 con domicilio en
Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, nacido el 17.07.1952, con domicilio Rosemont,
Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, Estados Unidos

No se emitió un fallo sobre declaración de quiebra y no se entregó una
solicitud para llegar a un acuerdo judicial. Tampoco se estableció un acta
de disolución de manera que a la fecha esta sociedad existe legalmente y la
información arriba mencionada es correcta.

Se procede a expedir el acta en Turnhout el 23 de agosto 2004.

El secretario

[fue firmado]

J. Meyvis

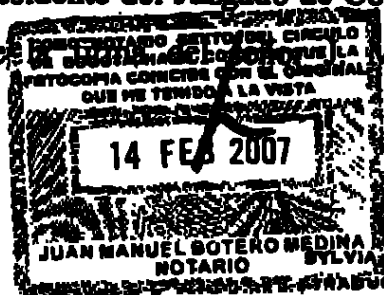
Sello redondo: Juzgado de Comercio de Turnhout

Nosotros, G. Somers, Juez encargado Presidente del Juzgado de Comercio
con sede en Turnhout declaramos que la copia de la escritura de J. Meyvis,
secretario ante este juzgado es auténtica.

Turnhout, 24 de agosto 2004

[fue firmado]

presidente encargado, G. Somers



SILVIA E. VAN UEN PEREZ
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINISTERIO DE JUSTICIA 1998

Sellos:

Visto por el servicio Federal estatal de Justicia para legalización de la firma de G. Somers. Bruselas, 30-08-2004.

El funcionario autorizado, Y van Hauwaert

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: BELGICA

Esta Acta pública

2. ha sido firmada por Van Hauwaert, Yannick

3. actuando en calidad de funcionario público

4. y está prevista del sello de FOD Justicia, Bruselas

Atestada

5. en Bruselas 6. el 31-8-2004

7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación al Desarrollo

8. bajo el nr: 9805040831267340

9.sello

10. firma

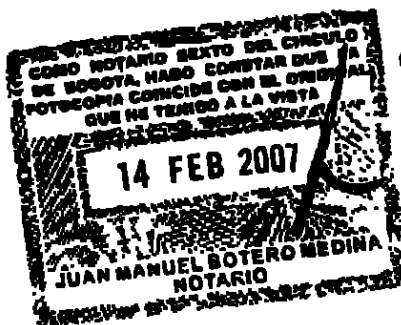
[fue firmado]

C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá, 2 octubre 2004



[Signature]
STYVIA E. VAN UDEN FÉLIX
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1110
MINISTERIO 1006

10

RECHTBANK VAN KOOPHANDEL
AKTEN VAN ONDERNEMINGEN
NIEUWE KAAI 41 - 2300 TURNHOUT
GETUIGSCHRIFT VAN INSCHRIJVING

KOST:30.00 euro Rep.nr.2004.00307 ROR.426

De ondergetekende Griffier van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, bevestigt dat de Naamloze Vennootschap JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), met maatschappelijke zetel te 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr 30, ingeschreven is in het handelsregister te Turnhout onder nr 4.203, en gekend bij de Kruispuntbank van Ondernemingen onder nr 0403.834.160, werd opgericht voor het ambt van Notaris Fernand Dierckx te Turnhout op 23 oktober 1934.

De vennootschap kan ook binnen het kader van haar onderzoeks- en ontwikkelingsdivisie de handelsnaam "Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development" gebruiken.

De vennootschapsnaam en de handelsbenaming kunnen zowel afzonderlijk als samen gebruikt worden.

Het maatschappelijk kapitaal van de vennootschap bedraagt vijftig miljoen tweehonderdduizend (50.200.000) Euro.

De maatschappelijke doelstelling is: alle handelingen die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houden met het wetenschappelijk onderzoek, het aankopen, de fabricage, de conditionering of het wederverpakken, de vertegenwoordiging, het licentiegeven of het in licentie nemen, de verkoop, de import en de export, het in huur geven en in het algemeen het afsluiten van alle mogelijke transacties met betrekking tot farmaceutische, fytofarmaceutische, veterinaire, biologische, chemische of aanverwante produkten, alsmede medische, veterinaire, hospitaal- en laboratoriumbenodigdheden, van elektronische apparatuur en hun onderdelen, waaronder begrepen computers, bestemd voor commerciële, financiële en industriële ondernemingen, van textielwaren, voedingswaren, plasticwaren en verpakkingen; het deelnemen, in de ruimste betekenis op alle mogelijke wijze in andere op te richten of reeds opgerichte ondernemingen met gelijkaardig doel, diensvolgens over te gaan tot alle handels of financiële bewerkingen; roerende of onroerende, die rechtstreeks of onrechtstreeks met het maatschappelijk doel verbandhouden, met inbegrip van het stellen van alle daden van beheer en beschikking strekkende tot verkrijging, handhaving, bescherming, overdracht, verkoop, licentienemen en in licentiegeven van alle octroöien individuele en collectieve fabrieks- en handelsmerken en auteursrechten, het vervoer voor rekening van derden. Van het doel is echter uitgesloten, het optreden als verhuurder in financieringshuurovereenkomsten in de zin van het Koninklijk Besluit nummer 55 dd. tien november negentienhonderd zeventien.

Tot bestuurders van de vennootschap werden benoemd :

Collier Dirk, geboren op 16.02.1956, wonende te Pazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, geboren op 19.11.1952, wonende te Karel van Nyeenlaan 4, B-2340 Beerse

Hex Fend, geboren op 15.03.1951, wonende te Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest

Lauwers Ludo, 27.09.1951, wonende te Mussenburglei 120, B-2650 Edgem

Papa John A, geboren op 01.11.1950, wonende te 3 Stonehenge Lane, Bridgewater, NJ 08807, USA

Petersen Per, geboren op 11.07.1944, wonende te 380 Mountain Road, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA

Poon Christine, geboren op 23.06.1952, wonende te 72 Library Place, Princeton, NJ 08540, USA

Sheffield David, geboren op 24.09.1948, wonende te Sapphire Drive 10, West Windsor, NJ 08550, USA

Shetty Ajit, geboren op 20.05.1946, wonende te Wielewaalstraat 12, B-2350 Vosselaar

Van Riet Gustaaf, geboren op 02.10.1945, wonende te Populierenlaan 14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, geboren op 27.10.1938, wonende te Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, geboren op 17.07.1952, wonende te Rosemont, Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, USA

Er werd geen vonnis tot faillietverklaring uitgesproken en er werd geen akte van faillietverklaring uitgesproken, hetgeen het gevolg is van een gerechtelijk akkoord.

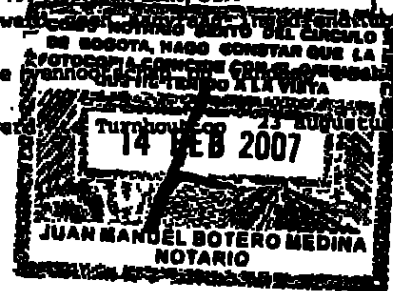
Er is eveneens geen akte tot ontbinding neergelegd, zodat deze akte niet kan worden beschouwd als een akte van ontbinding, hetgeen het gevolg is van een gerechtelijk akkoord.

Ter oorkonde waarvan het tegenwoordig getuigschrift wordt afgeleverd, is de akte van ontbinding neergelegd, zodat deze akte niet kan worden beschouwd als een akte van ontbinding, hetgeen het gevolg is van een gerechtelijk akkoord.



de griffier,

J. Meyvis



Wij, G.Somers, Rechter van de Voorzitter van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, verklaren echt en authentiek de handtekening van de Heer J. Meyvis, griffier bij deze Rechtbank, hiervoor gekwalificeerd.



Turnhout, 24 augustus 2004

de wvd. Voorzitter
G.Somers

zien in de FEDERALE OVERHEIDSDIENST
INSTITUTIE voor legalisatie van de handtekening
aan G. Soxers
russel, ...

30-08-2004

De gemachtigde ambtenaar,

Y Van Hauwaert
Y VAN HAUWAERT



APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Van Hauwaert, Yannick
3. handelend in de hoedanigheid van: Ambtenaar
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: FOD Justitie
Bruxelles

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. 9805040831267340
9. Zegel/Stempel
10. Ondertekening

C. Melard
C. Melard



Los abajo firmados, JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

con domicilio en Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Bélgica.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad Industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



LUC QUAGHEBEUR
PROXY HOLDER

The undersigned, JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

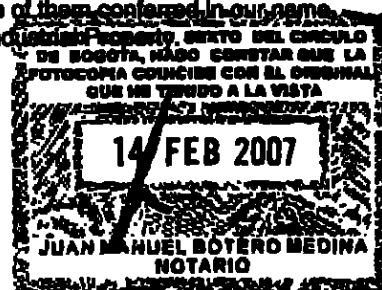
domiciled at Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Belgium.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to Industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property.

Given and signed this



NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

{ss

Beerse

Hoy de

de 200 , comparació

, a quien conozco y

de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

JANSSEN

PHARMACEUTICA N.V., la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Bélgica, domiciliada en la ciudad de Beerse, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Bélgica, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en

con fecha

y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

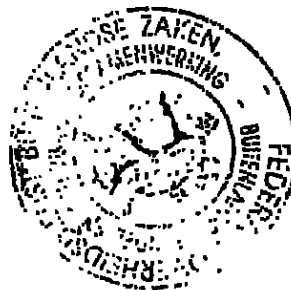
Notary Public (Notario Público).

Gezien door ons, Jozef COPPENS, notaris
verblijvende te B-2350 Vosselaar, België
voor echtsverklaring van de handtekening
van *Jan Quaghebeur*

Vosselaar, de 24/10/2004

Vu par nous, Jozef COPPENS, notaire,
résident à B-2350 Vosselaar, Belgique, pour
attestation de la signature de *Jan Quaghebeur*

Vosselaar, le 24/10/2004



Gezien door ons, Jozef COPPENS, notaris
verblijvende te B-2350 Vosselaar, België
voor echtsverklaring van de handtekening
van *Jan Quaghebeur*

COPPENS, notaris,
te B-2350 Vosselaar, België

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

{ss

Beerse

On this day of

200

personally
came

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the

of

JANSSEN

PHARMACEUTICA N.V., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Belgium, domiciled at the City of Beerse, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Belgium, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at

, under date of

, and hereby certifies that under the laws of said County the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Jozef
3. handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris Vosselaar

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004

7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse
Handelen Ontwikkelingsamenwerking

8. Ondergetekend: 9805040831267560

10. Ondertekening:
C. Melard



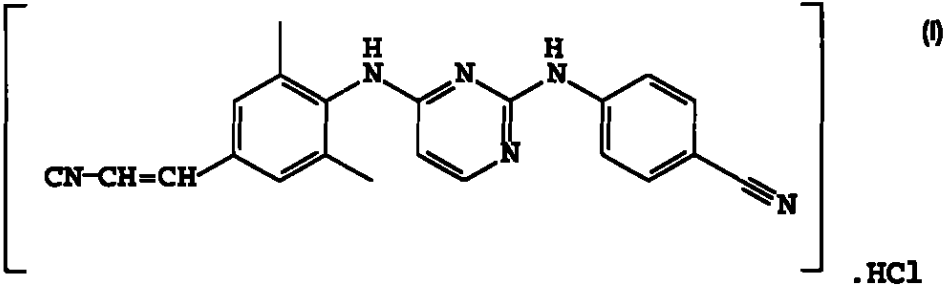
 Industria y Comercio		FORMATO DE DIGITALIZACION RELACION DE ANEXOS		 Royui Technologies S.A.
Expediente No		07-023428	No de Folio	
Item		No de unidades	✓	
1	CD			
2	DVD			
3	REVISTA			
4	LIBRO			
5	PERIODICO			
6	DISQUETES			
7	SOBRE DE MANILA <i>x</i>	1	✓	
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA			
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO			
10	OTROS:			
Observaciones: <i>Ante Fiscal</i>				

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/505	
(22) Fecha de solicitud: 08-03-07		(71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Y TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	PI20043578	02-09-04	MY
	PCT/EP2004/052028	03-09-04	EP
	05101487.8	25-02-05	EP
		(72) Inventor(es): STEVENS, Paul, Theodoor, Agnes; PEETERS, Jozef; VANDECRUYS, Roger, Petrus, Gerebern; STAPPERS, Alfred, Elisabeth y COPMANS, Alex, Herman.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:	02-04-07	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud:	02-09-05	
	No. de solicitud:	PCT/EP2005/054342	
		(87) Publicación Internacional	
		Fecha: 09-03-06	
		N° publicación: WO 2006/024688 A1	
(54) Título: CLORHIDRATO DE 4-[[4-[[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRIL			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 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.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 08-03-07

(51) Clasificaci3n Internacional: A61K 31/505

(71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Y TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es): STEVENS, Paul, Theodoor, Agnes; PEETERS, Jozef, VANDECRUYS, Roger, Petrus, Gerebern; STAPPERS, Alfred, Elisabeth y COPMANS, Alex, Herman.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	PI20043578	02-09-04	MY
	PCT/EP2004/05208	03-09-04	EP
	05101467.8	25-02-05	EP

(85) Fecha l3mite inicio fase nacional: 02-04-07

(87) Publicaci3n internacional

(86) Datos relativos a la presentaci3n de la solicitud PCT

Fecha: 08-03-08

Fecha de presentaci3n de la solicitud: 02-09-05

N° publicaci3n: WO 2006/024668 A1

No. de solicitud: PCT/EP2005/054342

(54) T3tulo: CLORHIDRATO DE 4-[[4-[[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRIL

22



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 08-03-07

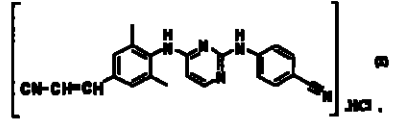
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/505

(71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Y TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es): STEVENS, Paul, Theodoor, Agnes; PEETERS, Jozef; VANDECRUYS, Roger, Petrus, Gerbern; STAPPERS, Alfred, Elisabeth y COPMANS, Alex, Herman.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	PI20043578	02-09-04	MY
	PCT/EP2004/052028	03-09-04	EP
	05101467.8	25-02-05	EP



(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-04-07

(86) Datos relativos a la presentación de la solc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 02-09-05
No. de solicitud: PCT/EP2005/054342

(87) Publicación internacional:

Fecha: 09-03-08
No. Publicación : WO 2006/024668 A1

(54) Título:

CLORHIDRATO DE 4-[[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILO

(57) Resumen:



.HCl

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 08-03-07

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/505

(71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Y TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(s): STEVENS, Paul, Theodoor, Agnes; PEETERS, Jozef; VANDECRUYSS, Roger, Petrus, Gerebern; STAPPERS, Alfred, Elisabeth y COPMANS, Alex, Herman.

(74) Adoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. *Priority*

(32)

Fecher

(33)

Prüfung

PI20043578

02-09-04

MY

PCT/EP2004/052028

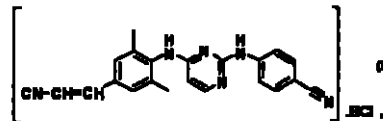
03-09-04

EP

05101487.8

25-02-05

EP



(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-04-07

(87) Publicación Internacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solc. PCT

Fecha: 09-03-06

Fecha de presentación de la solicitud: 02-09-05

No. Publicación : WHO 2006/024663 A1

No. de solicitud: **PCT/EP2005/054342**

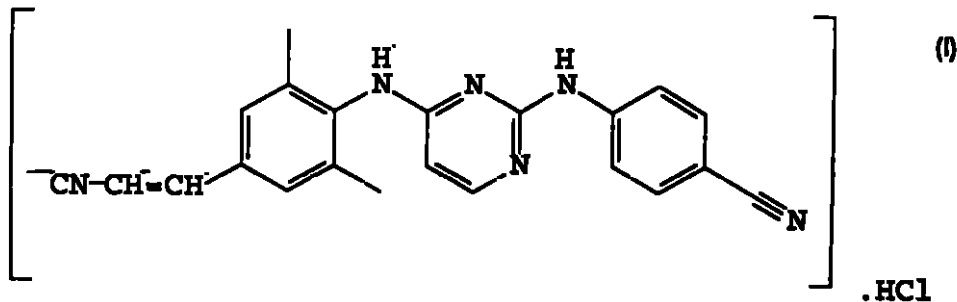
(54) Title:

CLORHIDRATO DE 4-[[4-[[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRIL

(57) Resumen:

Reivindicación número 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 estereocquímicamente isomérica del mismo.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/054342

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO A61P31/18 A61K31/505		
Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-Internacional, WPI Dato, CHEM ABS Dato, PAJ, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH, BIOSIS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 2004/016581 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; SCHILS, DIDIER, PHILIPPE, ROBERT; WILLEMS), 26 de Febrero de 2004 (2004-02-26) página 4, párrafo 3	1-17
A	WO 03/016306 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; GUILLEMONT, JEROME, EMILE, GEORGES; PALANDJ) 27 de Febrero de 2003 (2003-02-27) ejemplo B1 página 1, párrafo 1	1-17
P, X	WO 2005/021001 A (TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD; STOFFELS, PAUL) 10 de Marzo de 2005 (2005-03-10) página 5, párrafo 3	1-17
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.		☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 13 de Diciembre de 2005		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 22/12/2005
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Strack, E

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/054342

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 2004016581 A	26-02-2004	AU	2003266413 A1	03-03-2004
		BR	0313545 A	12-07-2005
		CA	2493794 A1	26-02-2004
		CN	1681774 A	12-10-2005
WO 03016306 A	27-02-2003	BR	0211909 A	24-08-2004
		CA	2452217 A1	27-02-2003
		CN	1541215 A	27-10-2004
		HR	20040096 A2	30-06-2004
		HU	0401346 A2	28-12-2004
		JP	2005507380 T	17-03-2005
		MX	PA04001401 A	27-05-2004
		NO	20040633 A	12-03-2004
		NZ	530951 A	28-10-2005
		US	2004198739 A1	07-10-2004
WO 2005021001 A	10-03-2005	NINGUNO		

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61P31/18 A61K31/505		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/016581 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; SCHILS, DIDIER, PHILIPPE, ROBERT; WILLEMS,) 26 February 2004 (2004-02-26) page 4, paragraph 3	1-17
A	WO 03/016306 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; GUILLEMONT, JEROME, EMILE, GEORGES; PALANDJ) 27 February 2003 (2003-02-27) example B1 page 1, paragraph 1	1-17
P,X	WO 2005/021001 A (TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD; STOFFELS, PAUL) 10 March 2005 (2005-03-10) page 5, paragraph 3	1-17
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 December 2005		Date of mailing of the international search report 22/12/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-6040, Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-6018		Authorized officer Strack, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/054342

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004016581 A	26-02-2004	AU 2003266413 A1	03-03-2004
		BR 0313545 A	12-07-2005
		CA 2493794 A1	26-02-2004
		CN 1681774 A	12-10-2005
WO 03016306 A	27-02-2003	BR 0211909 A	24-08-2004
		CA 2452217 A1	27-02-2003
		CN 1541215 A	27-10-2004
		HR 20040096 A2	30-06-2004
		HU 0401346 A2	28-12-2004
		JP 2005507380 T	17-03-2005
		MX PA04001401 A	27-05-2004
		NO 20040633 A	12-03-2004
		NZ 530951 A	28-10-2005
		US 2004198739 A1	07-10-2004
WO 2005021001 A	10-03-2005	NONE	

A

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
9 de Marzo de 2006 (09.03.2006)

PCT

(16) Número de Publicación Internacional
WO 2006/024668 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61P 31/18 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)

(74) Representante Común: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.;
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/054342

(22) Fecha de Registro Internacional:
2 de Septiembre de 2005 (02.09.2005)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
PI20043578 2 de Septiembre de 2004 (02.09.2004) MY
PCT/EP2004/052028 3 de Septiembre de 2004 (03.09.2004) EP
05101467.8 25 de Febrero de 2005 (25.02.2005) EP

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): JANSSEN
PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg
30, B-2340 Beerse (BE). TIBOTEC
PHARMACEUTICALS LTD. [IE/IE]; Little Island,
Co Cork (IE).

(72) Inventores; e

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): STEVENS, Paul, Theodoor, Agnes
[BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg
30, B-2340 Beerse (BE). PEETERS, Jozef [BE/BE];
Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse (BE). VANDECRUYS, Roger, Petrus,
Gerebema [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V.,
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). STAPPERS,
Alfred, Elisabeth [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica
N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
COPMANS, Alex, Herman [BE/BE]; Janssen
Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse
(BE).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para
cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para
cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— con reports de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: CLORHIDRATO DE 4-[[4-[(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO] BENZONITRILLO

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo la sal de ácido clorhídrico de 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y con procedimientos para su preparación.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT

(43) International Publication Date
9 March 2006 (09.03.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/024668 A1

(51) International Patent Classification:
A61P 31/18 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)

Alfred, Elisabeth [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V.,
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). COFMANS,
Alex, Herman [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V.,
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/054342

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

(22) International Filing Date:
2 September 2005 (02.09.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
FI20043578 2 September 2004 (02.09.2004) MY
PCT/EP2004/052028
05101467.8 3 September 2004 (03.09.2004) EP
25 February 2005 (25.02.2005) EP

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicants (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE). TIBOTEC PHAR-
MACEUTICALS LTD. [IE/IE]; Little Island, Co Cork
(IE).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): STEVENS, Paul,
Theodoor, Agnes [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V.,
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). PEETERS,
Josef [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse (BE). VANDECRUYS, Roger,
Petrus, Gerebern [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V.,
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). STAPPERS,

Published:

— with international search 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.

(54) Title: HYDROCHLORIDE OF 4-[[4-[[4-(2-CYANOETHENYL)-2,6-DIMETHYLPHENYL]AMINO]-2-PYRIMIDINYL]
AMINO]BENZONITRILE

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising as active ingredient the hydrochloric acid
salt of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethyl-phenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile and to processes for their prepa-
ration.

WO 2006/024668 A1

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT/EP2005/054342

22

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92b/s.1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
BÉLGICA

Fecha de correo (día/mes/año)
31 de Octubre de 2006 (31.10.2006)

Archivo de referencia del solicitante o agente
PRD2428f-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/054342

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
2 de Septiembre de 2005 (02.09.2005)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.
Little Island
Co Cork
Irlanda

País de Nacionalidad
IE

País de Residencia
IE

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.
EastGate Village
EastGate
Little Island
Co Cork
Irlanda

País de Nacionalidad
IE

País de Residencia
IE

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☒ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsímil No. +41 22 338 82 70

Funcionario autorizado
Nissen Diana
Facsímil No. +41 22 338 90 84
Teléfono No. +41 22 338 80 54

22

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
BELGIQUE

Date of mailing (day/month/year)

31 October 2006 (31.10.2006)

Applicant's or agent's file reference

PRD2428f-PCT

International application No.

PCT/EP2005/054342

International filing date (day/month/year)

02 September 2005 (02.09.2005)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.
Little Island
Co Cork
Ireland

State of Nationality

IE

State of Residence

IE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.
EastGate Village
EastGate
Little Island
Co Cork
Ireland

State of Nationality

IE

State of Residence

IE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Nissen Diana

Facsimile No. +41 22 338 82 70

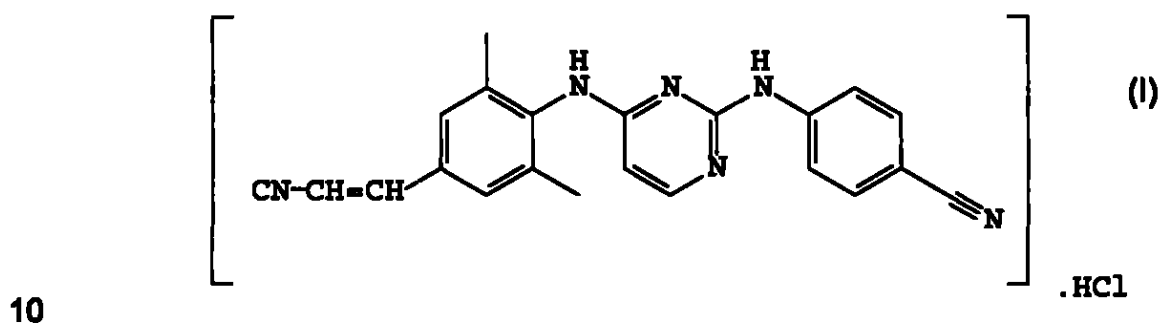
Facsimile No. +41 22 338 90 84

Telephone No. +41 22 338 80 54

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCIÓN**

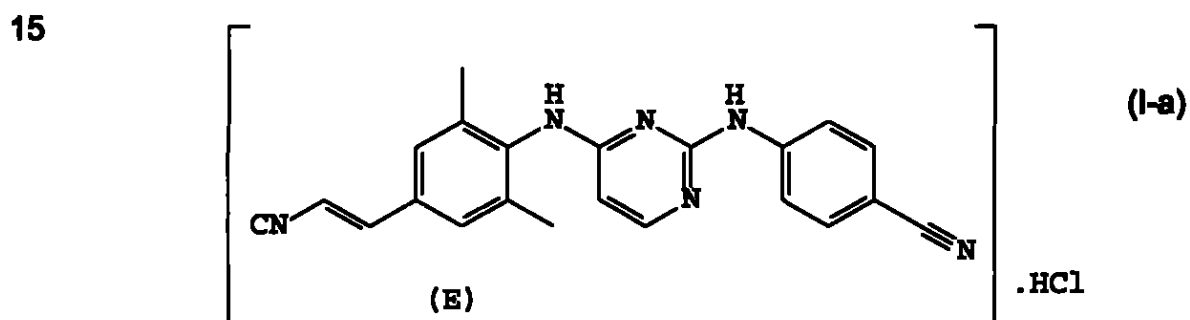
REVINDICACIONES

- 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 $9.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.50 \pm 0.2^{\circ}$ 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 cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque la composición es adecuada para administración oral.

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

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

15 8.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque el agente humectante es éster de ácido graso de polietilenglicol.

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

10.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque está recubierta con una película.

11.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque tiene la siguiente composición: (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; (f) 0.1 a 5% de un fluidizante; (g) 0.1 a 1.5% de un lubricante.

12.- 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 13.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque la composición no contiene uno o más inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos y/o inhibidores de transcriptasa inversa nucleótidos adicionales.

14.- Un procedimiento para preparar una composición
15 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; (iii) rociar la solución aglutinante que se
20 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); (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 (viii).

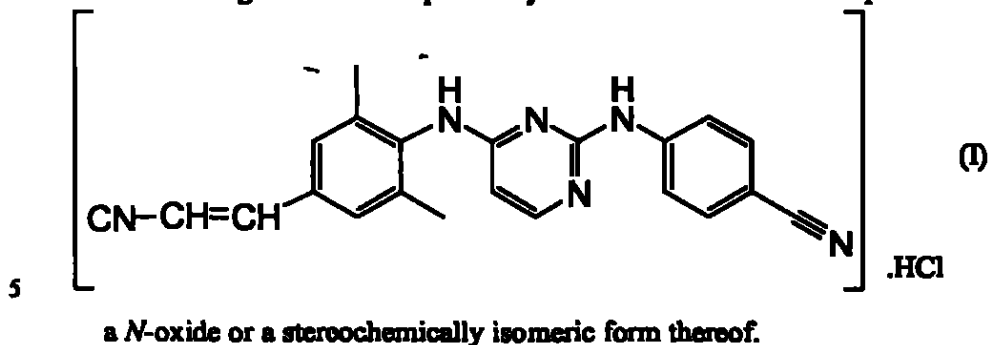
15.- El uso de un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 ó fórmula (I-a) de conformidad con la reivindicación 2, para la elaboración de una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el tratamiento o la prevención de infección por VIH.

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

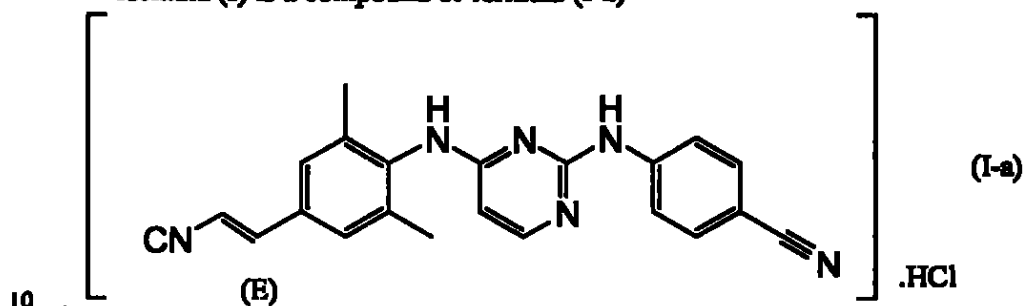
17.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el ácido adecuado es ácido acético.

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and as active ingredient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I)



2. A pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the compound of formula (I) is a compound of formula (I-a)



3. A pharmaceutical composition according to claim 2 wherein the compound of formula (I-a) is polymorphic Form A characterized by X-ray powder diffraction peaks at two-theta positions $9.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ and $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

4. A pharmaceutical composition according to claim 3 wherein the polymorphic Form A is further characterized by X-ray powder diffraction peaks at two-theta positions $9.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ and $26.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

5. A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims wherein the composition is suitable for oral administration.

6. A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims wherein the composition is a solid composition.

7. A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims further comprising a wetting agent.
- 5 8. A pharmaceutical composition according to claim 7 wherein the wetting agent is Tween.
9. A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims wherein the composition is in the form of a tablet.
- 10 10. A pharmaceutical composition according to claim 9 which is film-coated.
11. A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims having the following composition
- 15 (a) from 5 to 50% of active ingredient;
(b) from 0.01 to 5% of a wetting agent;
(c) from 40 to 92% of a diluent;
(d) from 0 to 10% of a polymer;
(e) from 2 to 10% of a disintegrant;
- 20 (f) from 0.1 to 5% of a glidant;
(g) from 0.1 to 1.5% of a lubricant.
12. A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims provided that the composition does not contain both emtricitabine and tenofovir diisoproxyl fumarate.
- 25 13. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 11 provided that the composition does not contain one or more nucleoside reverse transcriptase inhibitors and/or one or more nucleotide reverse transcriptase inhibitors.
- 30 14. A process for preparing a pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims comprising the following steps :
- (i) dry blending the active ingredient and part of the diluent;
- (ii) preparing a binder solution by dissolving the binder and the wetting agent in
- 35 the binder solution solvent;
- (iii) spraying the binder solution obtained in step (ii) on the mixture obtained in step (i);

- 37
- (iv) drying the wet powder obtained in step (iii) followed by sieving and optionally mixing;
- (v) mixing the remaining part of the diluent, the disintegrant and the optional glidant in the mixture obtained in step (iv);
- 5 (vi) optionally adding the lubricant to the mixture obtained in step (v);
- (vii) compressing the mixture obtained in step (vi) into a tablet;
- (viii) optionally film-coating the tablet obtained in step (vii).
- 15 15. Use of a compound of formula (I) as defined in claim 1 or formula (I-a) as defined in claim 2 for the manufacture of a composition according to any one of claims 1 to 13 for the treatment or the prevention of HIV infection.
- 15 16. Process for the preparation of a compound of formula (I) as defined in claim 1 characterized by reacting the corresponding free base with hydrochloric acid in the presence of a suitable acid.
17. Process according to claim 16 wherein the suitable acid is acetic acid.
- 31

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/054342	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02.09.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 02.09.2004																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61P31/18, A61K31/505																											
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table><tr><td>☒</td><td>Casilla No. I</td><td>Bases de la opinión</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. III</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. IV</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. V</td><td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VIII</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.				☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases de la opinión																									
☐	Casilla No. II	Prioridad																									
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																									
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																									
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Funcionario Autorizado Strack, E Teléfono No. +31 70 340-4760																									

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/054342

Casilla No. I Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido con base en la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.
☐ Esta opinión se ha establecido con base en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

**Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/054342**

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-17
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1-17
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-17
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Ítem V.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 2004/016581 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; SCHILS, DIDIER, PHILIPPE, ROBERT; WILLEMS) Febrero 26, 2004 (2004-02-26)

D2: WO 03/016306 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; GUILLEMONT, JEROME, EMILE, GEORGES; PALANDJ) Febrero 27, 2003 (2003-02-27)

2. Artículos 33(2) y 33(3) del PCT

2.1 La materia objeto de la presente solicitud se considera novedosa a la luz del Artículo 33(2) del PCT; ninguno de los documentos del arte previo disponibles revela un clorhidrato de 4-[[4-[[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILO.

2.2 La materia objeto de la solicitud se considera inventiva a la luz del Artículo 33(3) del PCT:

Los documentos D1 (página 4, párrafo 3; página 15, párrafo 5) y D2 (página 1, párrafo 1; página 8, párrafo 5) revelan el uso anti-VIH de la base libre del compuesto de la presente solicitud. Se revelan diferentes sales, incluyendo el fumarato.

Teniendo en cuenta la enseñanza de D1 (o D2) el problema a resolver se puede plantear como la provisión de una sal de 4-[[4-[[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILO con solubilidad/biodisponibilidad mejorada en comparación con la base libre. La solución presentada por la solicitud es el clorhidrato de dicha base libre, el cual tiene una biodisponibilidad similar (descripción, página 39, Tabla 3, grupo III: 34%) en comparación con una formulación que contiene PEG y la base libre (grupo I: 31%) y una biodisponibilidad claramente mejorada en comparación con una formulación que contiene la base libre, únicamente (grupo I: 1.34%).

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/054342

D1 y D2 no contienen un incentivo que pudiera llevar al farmacólogo versado en la materia hacia la síntesis de un clorhidrato de 4-[[4-[[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILLO con el fin de resolver el problema planteado. Al contrario, se considera la síntesis de un grupo de otras sales. Por lo tanto, la materia objeto de la solicitud se considera inventiva.

PATENT COOPERATION TREATY

37

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43b/s.1)

To:

see form PCT/ISA/220

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2005/054342

International filing date (day/month/year)
02.09.2005

Priority date (day/month/year)
02.09.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61P31/18, A61K31/505

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5518 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Strack, E

Telephone No. +31 70 340-4760



37

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/054342

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ in written format
- ☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/054342

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

**D1 : WO 2004/016581 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; SCHILS, DIDIER,
PHILIPPE, ROBERT; WILLEMS,) 28 February 2004 (2004-02-28)**

**D2 : WO 03/016306 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; GUILLEMONT, JEROME,
EMILE, GEORGES; PALANDJ) 27 February 2003 (2003-02-27)**

2 Articles 33 (2) and 33 (3) PCT

2.1 The subject-matter of the present application is considered novel in the sense of Article 33 (2) PCT: none of the available prior art documents discloses a hydrochloride of 4-[[4-[[4-(2-CYANOETHENYL)-2,6-DIMETHYLPHENYL] AMINO]-2-PYRIMIDINYL] AMINO]BENZONITRILE.

2.2 The subject-matter of the application is considered inventive in the sense of Article 33(3) PCT:

Documents D1 (page 4, paragraph 3; page 15, paragraph 5) and D2 (page 1, paragraph 1; page 8, paragraph 5) disclose the anti-HIV use of the free base of the compound of the present application. Different salts, including the fumarate, are disclosed.

Taking into account the teaching of D1 (or D2) the problem to be solved can be formulated as the provision of a salt of 4-[[4-[[4-(2-CYANOETHENYL)-2,6-DIMETHYLPHENYL]AMINO]-2-PYRIMIDINYL]AMINO]BENZONITRILE with improved solubility/bioavailability when compared to the free base. The solution presented by the application is the hydrochloride of said free base, which has a similar bioavailability (description, page 39, Table 3, group III: 34 %) compared to a formulation containing PEG and the free base (group I: 31 %) and a clearly improved bioavailability compared to a formulation containing the free base, only (group I: 1.34 %).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/054342

D1 and D2 contain no incentive that would point the skilled pharmacologist towards the synthesis of a hydrochloride of 4-[[4-[[4-(2-CYANOETHENYL)-2,6-DIMETHYLPHENYL]AMINO]-2-PYRIMIDINYL]AMINO]BENZONITRILE in order to solve the problem posed. On the contrary, the synthesis of a number of other salts is envisaged. The subject-matter of the application is therefore considered inventive.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

CLORHIDRATO DE 4-[[4-[[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRIL

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo la sal de ácido clorhídrico de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y con procedimientos para su preparación.

10

15

20

CLORHIDRAT DE 4-[[4-[[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRIL

La presente invención se relaciona con una composición
5 farmacéutica que comprende la sal clorhidrato de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y con la preparación del mismo.

El documento WO 03/16306 describe derivados de pirimidina que inhibe la replicación de VIH entre los cuales está 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-
10 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.

El 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, en particular el isómero E, tiene excelente
15 actividad de inhibición de replicación de VIH contra la forma silvestre de VIH así como cepas resistentes tanto a un medicamentos como a medicamentos múltiples de VIH (es decir, cepas que se han vuelto resistentes a uno o varios medicamentos conocidos en la técnica). De esta manera, el compuesto tiene
20 potencial para ser un buen candidato para el desarrollo de un medicamento para el tratamiento de infección por VIH.

La alta actividad farmacológica, un buen perfil farmacológico no obstante no es el único factor el cual determina lo susceptible de constituir un

medicamento para un compuesto. Un buen medicamento candidato preferiblemente debe ser estable químicamente y físicamente; debe tener un perfil de toxicidad aceptable y debe tener una biodisponibilidad aceptable.

La biodisponibilidad del compuesto influye en la dosis del
5 compuesto que se requiere para la administración con el fin de alcanzar una concentración terapéuticamente eficaz del compuesto en el paciente. Los compuestos que tiene una biodisponibilidad baja necesitan administrarse en dosis más altas en comparación con los compuestos que tienen una biodisponibilidad más alta. Las posibles consecuencias de la necesidad de
10 dosis más altas pueden comprende: un riesgo aumentado a efectos adversos; un incremento en el tamaño de la forma de dosificación; un incremento en la frecuencia de administración. Estos factores pueden alterar el apego al tratamiento antirretroviral. El cumplimiento del tratamiento es uno de los factores más importantes que influyen en la eficacia del tratamiento contra
15 VIH. Un incremento en la frecuencia de dosificación y un incremento en el tamaño del fármaco (comprimido) puede llevar a un cumplimiento reducido del tratamiento y por lo tanto una eficacia reducida del tratamiento.

Por lo tanto, cuando se diseña un medicamento para tratamiento por VIH es preferible tener un compuesto activo con una biodisponibilidad
20 aceptable.

La biodisponibilidad de un compuesto diseñado para ser administrado oralmente, depende de la solubilidad de los compuestos en agua así como la permeabilidad de los compuestos (su capacidad para ser

absorbidos a través de la membrana intestinal).

Un fundamento científico para clasificar las sustancias medicamentosas en base en su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal es el Biopharmaceutics Classification System o BCS. De acuerdo con

5 el BCS, la sustancia de medicamento se clasifican como sigue:

Clase 1: Alta solubilidad – alta permeabilidad

Clase 2: Baja solubilidad – alta permeabilidad

Clase 3: Alta solubilidad – baja permeabilidad

Clase 4: Baja solubilidad – baja permeabilidad

10 Los compuestos con una solubilidad o una permeabilidad baja (clases 2 a 4) pueden presentar una baja biodisponibilidad cuando se administran oralmente.

La base libre de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo se puede clasificar como un compuesto BCS
15 clase 2 y por lo tanto tiene una baja hidrosolubilidad en agua. El 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo no sólo presenta una baja solubilidad en agua sino también en un ambiente ácido. En consecuencia, cuando se administra oralmente en una forma de dosificación sólida convencional se puede esperar una baja biodisponibilidad.

20 Cuando se confronta con un compuesto BCS clase 2 diseñado para administración oral, una persona experta en tecnología farmacéutica puede desear explorar posibilidades para mejorar la solubilidad del compuesto, por ejemplo al preparar una sal apropiada. Esta ruta también es

seguida por el 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

Las sales preparadas parecen tener sólo una ligera solubilidad mejorada en agua y HCl. Las sales preparadas aún pertenecen a BCS clase 2. Por lo tanto, también para las sales preparadas se puede esperar una baja biodisponibilidad.

Inesperadamente, ahora se ha encontrado que la sal clorhidrato de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, en particular su isómero E, tiene una biodisponibilidad mejorada in vivo en comparación con la base libre. De hecho, la presente sal administrada como una forma de dosificación sólida tiene una biodisponibilidad in vivo la cual es comparable con la biodisponibilidad de la base libre administrada como una solución PEG 400.

Debido a la biodisponibilidad aumentada in vivo, la sal clorhidrato se puede formar sin necesidad de técnicas de formulación complejas.

La sal clorhidrato de la presente invención también se puede encontrar que es no higroscópica y que es química y físicamente estable en diferentes condiciones de humedad y temperaturas.

20

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un espectro IR de la forma A polimórfica del clorhidrato (E) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-

pirimidinil]amino]benzonitrilo.

La figura 2 es un patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma A polimórfica del clorhidrato (E) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

5 La figura 3 es un espectro IR del estado seco de la forma B polimórfica del clorhidrato (E) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

La figura 4 es un patrón de difracción en polvo de rayos X del estado seco de la forma B polimórfica del clorhidrato (E) de 4-[[4-[[4-(2-
10 cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

La figura 5 es un espectro IR de la forma C polimórfica del clorhidrato (E) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

La figura 6 es un patrón de difracción en polvo de rayos X de la
15 forma C polimórfica del clorhidrato (E) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

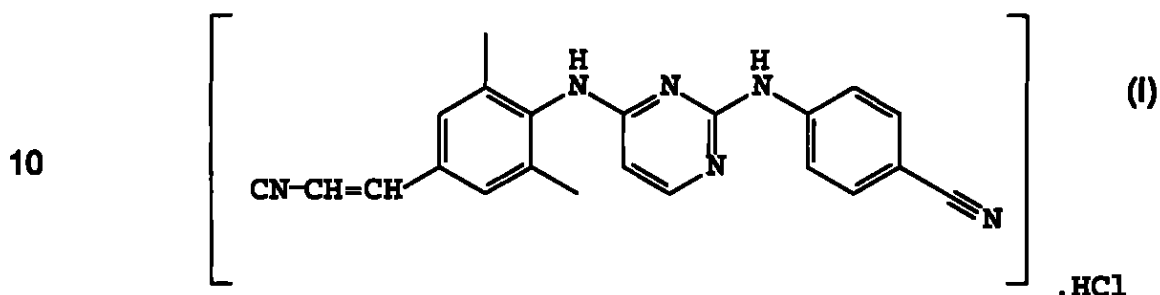
La figura 7 es un espectro IR de la forma D pseudopolimórfica del clorhidrato (E) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

20 La figura 8 es un patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma D pseudopolimórfica del clorhidrato de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con la sal clorhidrato (HCl) de
 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo,
 5 un N-óxido o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

De esta manera, la presente invención se relaciona en particular
 con un compuesto de fórmula (I)



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

15 Las formas de N-óxido del presente compuesto de fórmula (I)
 significan que comprenden los compuestos de fórmula (I) en donde uno o
 varios átomos de nitrógeno terciarios se oxidan al denominado N-óxido.

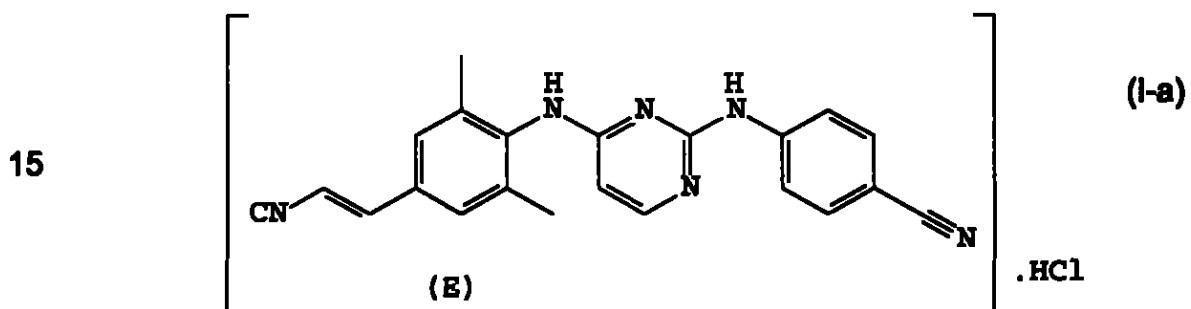
El término "formas estereoquímicamente isoméricas", como se
 utiliza en la presente, define la totalidad de las posibles formas
 20 estereoisoméricas las cuales puede presentar el compuesto de fórmula (I) y
 los N-óxidos. A menos que se mencione o se indique de otra manera, la
 designación química del compuesto indica la mezcla de todas las formas
 posibles estereoquímicamente isoméricas así como cada una de las formas

isoméricas individuales del compuesto de fórmula (I) y los N-óxidos del mismo sustancialmente libres de los otros isómeros. Las formas estereoquímicamente isoméricas del compuesto de fórmula (I) evidentemente están diseñadas para ser abarcadas dentro del alcance de esta invención.

5 El compuesto de fórmula (I) puede existir en dos configuraciones estereoquímicas en el enlace doble de la cadena cianoetenilo, es decir, la configuración E (Entgegen) (isómero E) y la configuración Z (Zusammen) (isómero Z).

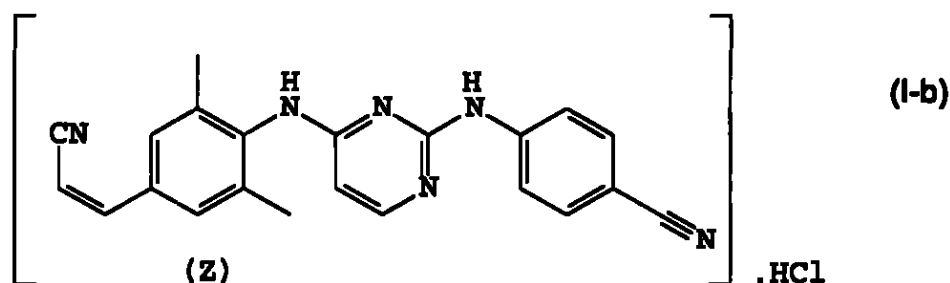
10 Los términos E y Z son bien conocidos por las personas expertas en la técnica.

Una modalidad particular del compuesto de fórmula (I) es el isómero E, es decir, un compuesto de la fórmula (I-a)



Otra modalidad particular del compuesto de fórmula (I) es el isómero Z, es decir, un compuesto de fórmula (I-b)

20



5

Siempre que se haga referencia en la presente al isómero E, se quiere indicar el isómero E puro o cualquier mezcla isomérica de los isómeros E y Z en donde el isómero E está presente de manera predominante, es decir, una mezcla isomérica que contenga más de 50%, en particular más de 80% del isómero E, o incluso adicionalmente, en particular más de 90% del isómero E. Es de interés particular el isómero E sustancialmente del isómero Z. En este contexto, el término "sustancialmente libre" se refiere a mezclas E-Z en donde no exista o casi no exista isómero Z, por ejemplo mezclas isoméricas que contengan una cantidad por ejemplo de 90%, en particular 15 95% o incluso 98% o 99% del isómero E.

Siempre que se haga referencia en la presente al isómero Z, se quiere indicar el isómero Z puro o cualquier mezcla isomérica de los isómeros Z y E en donde el isómero Z está presente de manera predominante, es decir, una mezcla isomérica que contiene más de 50%, en particular más de 80% del isómero Z, o incluso adicionalmente, en particular más de 90% del isómero Z. Es de interés particular que el isómero Z esté sustancialmente libre del isómero E. En este contexto, el término "sustancialmente libre" se refiere a mezclas E-Z en donde no exista o casi no exista isómero E, por ejemplo 20

mezclas isoméricas que contengan tanto como 90%, en particular 95% o incluso 98% o 99% del isómero Z.

Las formas polimórficas de las presentes sales también se encuentran dentro del ámbito de la presente invención.

5 Las formas polimórficas de compuestos farmacéuticos pueden ser de interés por aquellos involucrados en el desarrollo de una forma de dosificación adecuada debido a que si la forma polimórfica no se mantiene constante durante los estudios clínicos y de estabilidad, la dosificación exacta utilizada o medida puede no ser comparable de un lote al siguiente. Una vez
10 que se produce un compuesto farmacéutico para uso, es importante reconocer que la forma polimórfica suministrada en cada forma de dosificación asegure que el procedimiento de elaboración utilice la misma forma y que se incluya en cada dosificación la misma cantidad de medicamento. De esta manera, es imperativo asegurar que esté presente una única forma
15 polimórfica o cierta combinación en formas polimórficas. Además, ciertas formas polimórficas pueden presentar estabilidad termodinámica aumentada y pueden ser más adecuadas que otras formas polimórficas para inclusión en formulaciones farmacéuticas. Como se utiliza en la presente, una forma polimórfica de un compuesto de la invención es la misma entidad química,
20 pero con una distribución cristalina diferente.

Las formas de adición de solvente (solvatos) los cuales son capaces de formar las sales de la presente invención también se encuentran dentro del ámbito de la presente invención. Los ejemplos de dichas formas

son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares. Los solvatos se denominan en la presente como formas pseudopolimórficas. La preferida es una sal anhidrica.

Una modalidad particular de la presente invención es una forma polimórfica o pseudopolimórfica particular de un compuesto de fórmula (I-a) es
5 decir clorhidrato (E) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

Una primera forma polimórfica particular del compuesto de fórmula (I-a) se designe a la presente como forma A (véase la figura 1 y 2).

10 Una segunda forma particular del compuesto de fórmula (I-a) se designe en la presente como forma B. La forma B puede estar presente en los estados, un estado seco (forma polimórfica) y un estado humedecido (forma pseudopolimórfica). Se proporcionan únicamente las características de la forma B en su estado seco (véanse las figuras 3 y 4).

15 Una tercera forma polimórfica particular del compuesto de fórmula (I-a) se designa en la presente como forma C (véase la figura 5 y 6).

Una cuarta forma pseudopolimórfica particular del compuesto de fórmula (I-a) se designa en la presente como forma D (véanse la figura 7 y 8).

Una forma polimórfica preferida del compuesto de fórmula (I-a)
20 es la forma A). Siempre que se utiliza en lo siguiente, el término "compuesto de fórmula (I-a) o (I-b)", se quiere indicar también incluir las formas de N-óxido, las formas estereoquímicamente isoméricas y las formas polimórfica y pseudopolimórficas. Son de interés especial la forma estereoquímicamente

pura del compuesto de fórmula (I). Un compuesto preferido de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-a).

Los compuestos de fórmula (I), (I-a) o (I-b) se pueden preparar al hacer reaccionar la base libre correspondiente con ácido clorhídrico (HCl) en presencia de un solvente adecuado tal como por ejemplo un ácido adecuado, por ejemplo ácido acético.

Los compuestos de fórmula (I), (I-a) o (I-b) tienen actividad antirretroviral. Son capaces de inhibir la replicación de VIH, en particular VIH-1. El VIH (virus de inmunodeficiencia humana) es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en humanos. El virus de VIH preferiblemente infecta a los linfocitos T-4 humanos y los destruye o cambia su función normal, particularmente su coordinación del sistema inmunológico. Como resultado, un paciente infectado tiene un número cada vez menor de linfocitos T-4, los cuales además se comportan anormalmente, por lo tanto, el sistema de defensa inmunológico es incapaz de combatir infecciones neoplasias y los sujetos infectados con VIH habitualmente mueren por infecciones oportunistas tales como neumonía o por cánceres. Otras condiciones relacionadas con infección por VIH incluyendo trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizado por desmielinización progresiva, lo que resulta claro en demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección por VIH también se ha relacionado con neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) y complejo relacionado con SIDA (ARC).

Los presentes compuestos también presentan actividad contra cepas de VIH resistentes a uno o varios medicamentos, en particular cepas de VIH-1 resistentes a uno o varios medicamentos, además en particular los presentes compuestos muestran actividad contra cepas de VIH, especialmente cepas de VIH-1 que tienen resistencia adquirida a uno o más inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos en la técnica. Los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos en la técnica son aquellos inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos diferentes de los presente compuestos y en particular los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos comerciales.

La actividad inhibidora de replicación de VIH por parte de 4-[[4-[[4-(2-clanootenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo se describe en el documento WO 03/16306, el cual se incorpora en la presente como referencia.

Debido a sus propiedades antirretrovirales, particularmente sus propiedades anti-VIH, especialmente su actividad inhibidora de la replicación de VIH-1, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de individuos infectados con VIH y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de mamíferos homeotermos infectados con virus cuya existencia es mediada, o depende, de la enzima transcriptasa inversa. Los trastornos los cuales se pueden evitar o tratar con los compuestos de la presente invención, especialmente trastornos relacionados con VIH y otros retrovirus patógenos

incluyen SIDA, complejo relacionado con SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) así como enfermedades crónicas del sistema nervioso central causadas por retrovirus tales como, por ejemplo, demencia mediada por VIH y esclerosis múltiple.

5 Por lo tanto, los compuestos de las fórmulas (I), (I-a) o (I-b) se pueden utilizar como una medicina.

Los compuestos de la presente invención por lo tanto se pueden utilizar como medicinas contra las condiciones mencionadas antes. Tal uso como una medicina o un método de tratamiento comprende la administración
10 a sujetos infectados con VIH de una cantidad eficaz para combatir los trastornos relacionados con VIH y otros retrovirus patógenos, especialmente VIH-1. En particular, los presentes compuestos se pueden utilizar en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infección por VIH, preferiblemente para el tratamiento de infección por VIH.

15 En vista de la utilidad de los presentes compuestos, también se proporciona un método para tratar a mamíferos, incluyen humanos, quienes padecen o con un método para evitar que los mamíferos homeotermos, incluyendo los humanos, padezcan de infecciones virales, especialmente infecciones por VIH. El método comprende la administración, preferiblemente
20 la administración oral de una cantidad eficaz de una sal de la presente invención a mamíferos, incluyendo a los humanos.

Debido a la mayor biodisponibilidad de los presentes compuestos en comparación con la base libre correspondiente, se pueden

obtener concentraciones plasmáticas eficaces terapéuticas al administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad menor de la sal en comparación con la que sería necesaria de la base libre correspondiente.

Por lo tanto, el tamaño de la composición farmacéutica se puede
5 reducir o se puede reducir la frecuencia de dosificación.

De esta manera, la presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b).

10 La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) con la condición de que la composición no contenga emtricitabina o diisoproxilfumarato de tenofovia.

15 En particular, la presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula un (I), (I-a) o (I-b) con la condición de que la composición no contenga uno o más nucleósidos inhibidores de transcriptasa
20 inversa y/o uno o más nucleótidos inhibidores de transcriptasa inversa.

Los presentes compuestos de fórmula (I), (I-a) o (I-b) se pueden formular en diversas composiciones farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden mencionar todas

las composiciones utilizadas habitualmente para administrar sistémicamente medicamentos. Para elaborar las composiciones farmacéuticas de esta invención se combina en una mezcla perfecta una cantidad eficaz del un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) como el ingrediente activo, con un

5 portador farmacéuticamente aceptable, portador el cual puede adquirir una diversidad de formas que dependen de la forma de la preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas de manera deseable están en forma de dosificación unitaria adecuadas, particularmente, para administración por vía oral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en

10 forma de dosificación oral, se puede utilizar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixíres, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes,

15 agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas de dosificación unitaria orales más adecuadas en cuyo caso los portadores farmacéuticos sólidos son los que se utilizan obviamente. Para composiciones parenterales el portador

20 habitualmente comprenderá agua estéril, por lo menos en una gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo para ayudar en la solubilidad. Las soluciones inyectables por ejemplo, se pueden preparar de manera tal que el portador comprenda solución salina, solución glucosada o

una mezcla de solución salina y glucosada. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar, en cuyo caso se pueden utilizar portadores líquidos apropiados, agentes que mejoren la suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida, las cuales están diseñadas para ser convertidas, poco después de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador opcionalmente comprende un agente mejorador de penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos los cuales no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un punto que se deja puesto, como un ungüento. Las sales de la presente invención también se pueden administrar vía inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones utilizadas en la técnica de administración por medio de esta vía. Así, en general, las sales de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de soluciones, suspensiones o polvos secos por vía oral o inhalación o insuflación nasales son adecuados para la administración de los presentes compuestos.

Los compuestos de la presente invención también se pueden aplicar tópicamente en forma de gotas, particularmente gotas para los ojos.

Las gotas para los ojos pueden estar en forma de una solución o suspensión. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de soluciones o suspensiones como gotas para los ojos es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

- 5 El documento WO 2004/069812, el cual se incorpora en la presente como referencia, describe la capacidad de los derivados de pirimidina entre los cuales de 4-[[4-[[4-(2-clanootenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, evita la infección por VIH vía relación sexual o contacto íntimo
- 10 relacionado entre una pareja. Por lo tanto, la presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica en una forma adaptada para ser aplicada al sitio en donde se lleva a cabo la relación sexual o el contacto íntimo relacionado, tal como los genitales, el recto, las manos, la parte inferior del abdomen, la parte superior de las piernas, especialmente la vagina y la
- 15 boca, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como un ingrediente activo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b). En particular a una composición farmacéutica en una forma adaptada para ser aplicada en el sitio en donde se lleva a cabo la relación sexual o el contacto íntimo relacionado, tal como los genitales, el recto, boca, manos,
- 20 parte inferior del abdomen, parte superior de las piernas, especialmente la vagina y la boca, comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como un ingrediente activo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), con la condición de que la composición no contenga

emtricitabina o diisoproxil fumarato de tenofovirus. De manera más particular, la presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica en una forma adaptada para ser aplicada a un sitio en donde se lleva a cabo una relación sexual o un contacto íntimo relacionado, tal como los genitales, recto, boca, manos, parte inferior del abdomen, parte superior de las piernas, especialmente la vagina y la boca, que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), con la condición de que la composición no contenga uno o más inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos y/o uno o más inhibidores de transcriptasa inversa nucleótidos. Dado que las composiciones adaptadas especiales apropiadas se pueden mencionar todas las composiciones utilizadas habitualmente para ser aplicadas a la vagina, recto, boca y piel tales como, por ejemplo, geles, jaleas, cremas, ungüentos, películas, esponjas, espumas, anillos intravaginales, tapas cervicales, supositorios para aplicación rectal o vaginal, comprimidos vaginales o rectales o bucales, enjuagues bucales. Para preparar dichas composiciones farmacéuticas se combina una cantidad eficaz del ingrediente activo en mezcla íntima con el portador farmacéuticamente aceptable, portador el cual puede adquirir una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de administración. Con el fin de incrementar el tiempo de residencia de dicha composición farmacéutica en el sitio de administración, puede ser ventajoso incluir en la composición un bioadhesivo, en particular un polímero bioadhesivo. Se puede definir a un bioadhesivo como un material que

se adhiere a una superficie biológica viva tal como por ejemplo una membrana mucosa o tejido cutáneo.

De esta manera, la presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente
5 aceptable y como ingrediente activo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), caracterizada porque la composición farmacéutica es bioadhesiva en el sitio de aplicación. Preferiblemente, el sitio de aplicación es la vagina, recto, boca o piel, y de manera más preferible es la vagina. En particular, la presente invención se relaciona con una composición
10 farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), caracterizada porque la composición farmacéutica es bioadhesiva en el sitio de aplicación con la condición de que la composición no contenga emtricitabina y diisoproxil fumarato de tenofovir. De manera más particular, la
15 presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), caracterizada porque la composición farmacéutica es bioadhesiva al sitio de aplicación con la condición de que la composición no contenga uno o más
20 inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos y/o uno o más inhibidores de transcriptasa inversa nucleótidos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas antes en forma de dosificación unitaria para

facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (que incluye comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes en polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares y múltiples segregados de los mismos.

La dosificación y frecuencia de administración exactas dependen de la enfermedad particular que es tratada, la gravedad de la enfermedad que es tratada, la edad, el peso, sexo, grado de trastorno y condición física general del paciente particular así como otras modificaciones que pueda tener el individuo, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuir o aumentar, dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en cualquier momento del día, independientemente de los alimentos ingeridos por el sujeto. Preferiblemente, las presentes composiciones se administran para alimentos a los sujetos.

Una modalidad interesante de la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica oral, es decir, una composición

farmacéutica adecuada para administración oral que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b). En particular, la presente invención se relaciona con una composición

5 farmacéutica oral, es decir, una composición farmacéutica adecuada para administración oral, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) con la condición de que la composición no contenga emtricitabina y diisoproxil fumarato de tenofovir, de manera más

10 particular una composición farmacéutica adecuada para administración oral, que comprenda un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) con la condición de que la composición no contenga uno o más inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos y/o uno o más inhibidores de

15 transcriptasa inversa nucleótidos.

En particular, la composición farmacéutica oral es una composición farmacéutica oral sólida, de manera más particular un comprimido o una cápsula, incluso de manera más particular un comprimido. Un comprimido, de acuerdo con la presente invención, se puede formular

20 como un comprimido que se administra una vez al día. Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen aquellas cantidades de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) equivalentes a desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 mg de la base libre

correspondientes 4-[[4-[[4-(2-cloroetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, su isómero E o Z, de manera más preferible de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg de la base libre correspondiente, incluso de manera más preferible de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg de la base libre correspondiente. De manera preferible, las composiciones farmacéuticas actuales contienen aquellas cantidades de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) equivalentes a 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg o 150 mg de la base libre (base equivalente) correspondiente.

10 Como se utiliza en lo anterior o en lo siguiente, el término "aproximadamente" en relación a un valor numérico x significa, por ejemplo, x $\pm$ 10%.

El tamaño de partícula del compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) preferiblemente es menor de 50 μ m, de manera más preferible menor de 25 μ m, incluso de manera más preferible menor de 20 μ m. Se prefiere adicionalmente un tamaño de partícula de aproximadamente 15 μ m o menos, o aproximadamente 12 μ m o menos, o aproximadamente 10 μ m o menos, o aproximadamente 5 μ m o menos. De manera más preferible, el tamaño de partícula varía entre aproximadamente 0.2 y aproximadamente 15 μ m o entre aproximadamente 0.2 y aproximadamente 10 μ m.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención preferiblemente comprenden un agente humectante.

Respecto al agente humectante en las composiciones de la

invención, se puede utilizar cualquiera de los agentes de humedecimiento fisiológicamente tolerables adecuados para uso en una composición farmacéutica.

Es bien sabido en la técnica que un agente humectante es un compuesto anfifílico; contiene porciones hidrofílicas polares así como porciones hidrofóbicas no polares.

Los términos "hidrofílico" o "hidrofóbico" son términos relativos.

La hidrofiliidad o hidrofobicidad relativa de un agente de humedecimiento se pueden expresar como un valor de balance hidrofílico-lipofílico ("valor HLB"). Los agentes humectantes con un valor HLB menor se clasifican como agentes humectantes "hidrofóbicos" mientras que los agentes humectantes con un valor HLB superior se clasifican como agentes humectantes "hidrofílicos". Como una regla empírica, los agentes humectantes que tienen un valor HLB mayor de aproximadamente 10 generalmente se consideran como agentes humectantes hidrofílicos; los agentes humectantes que tienen un valor HLB menor de aproximadamente 10 generalmente se consideran como agentes humectantes hidrofóbicos.

Las presentes composiciones de manera preferible comprenden un agente humectante hidrofílico. Debe apreciarse que el valor HLB de un agente humectante es únicamente una guía general para indicar la hidrofiliidad/hidrofobicidad de un agente humectante. El valor HLB de un agente humectante particular puede variar dependiendo del método utilizado para determinar el valor HLB; puede variar en base en su fuente comercial; se

somete a variabilidad de lote a lote. Una persona experta en la técnica puede identificar fácilmente agentes humectantes hidrofílicos adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El agente humectante de la presente invención puede ser un
5 agente humectante aniónico, catiónico, switeriónico o no iónico, prefiriéndose este último. El agente humectante de la presente invención también puede ser una mezcla de dos o más agentes humectantes.

Los agentes humectantes adecuados para uso en las composiciones de la presente invención se incluyen en lo siguiente. Debe
10 enfatizarse que la lista de agentes humectantes sólo es ilustrativa, representativa pero no exhaustiva. Así, la invención no está limitada a los agentes humectantes que se incluyen en lo siguiente. En las presentes composiciones también se pueden utilizar mezclas de agentes humectantes.

Los agentes humectantes adecuados los cuales se pueden
15 utilizar en la presente invención comprenden:

a) Monoésteres de ácido graso de polietilenglicol que comprenden ésteres de ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido ricinolico y similares con PEG 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 y similares, por ejemplo, laurato o estearato de
20 PEG-6, oleato o laurato de PEG-7, laurato u oleato o estearato de PEG-8, oleato o estearato de PEG-9, laurato u oleato o estearato de PEG-10, laurato u oleato o estearato o ricino oleato de PEG-12, estearato u oleato de PEG-15, laurato u oleato o estearato de PEG-20, estearato de PEG-25, laurato u oleato

o estearato de PEG-32, estearato de PEG-30, laurato u oleato o estearato de PEG-40, estearato de PEG-45, estearato de PEG-50, estearato de PEG-55, oleato o estearato de PEG-100, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, oleato de PEG-600; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Cithrol, Algon, Kessco, Lauridac, Mapeg, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Myrj, Crodet, Albunol, Lactomul).

b) Diésteres de ácido graso de polietilenglicol que comprenden diésteres de ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico y similares con PEG-8, 10, 12, 20, 32, 400 y similares, por ejemplo dilaurato o diestearato de PEG-8, dipalmitato de PEG-10; dilaurato o diesterato o diolato de PEG-12, dilaurato o diestearato o dioleato de PEG-20, dilaurato o diestearato o dioleato de PEG-32, dioleato o diestearato de PEG-400; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Mapeg, Polylaso, Kessco, Cithrol).

c) Mezclas de mono y diéster de ácido graso de polietilenglicol tales como por ejemplo mono y dilaurato de PEG-4, 150, mono y dioleato de PEG 4-150, mono y diestearato de PEG 4-150 y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Kessco).

d) Esteres de ácido graso de glicerol y polietilenglicol tales como, por ejemplo, laurato de glicerilo o estearato de glicerilo u oleato de glicerilo de PEG-20, laurato de glicerilo u oleato de glicerilo de PEG-30, laurato de glicerilo de PEG-15, laurato de glicerilo de PEG-40 y similares; (los

agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Tagat, Glycerol L, Capmul).

- e) Productos de transesterificación de alcohol-aceite que comprenden ésteres de alcoholes o polialcoholes tales como glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, pentaeritritol y similares con aceites naturales y/o hidrogenados o vitaminas liposolubles tales como aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, un aceite vegetal comestible, por ejemplo aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de palma, aceite de semilla de albaricoque, aceite de almendra y similares, tales como aceite de ricino PEG-20 o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra, aceite de ricino PEG-23, aceite de ricino hidrogenado o trioleato de PEG-25, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado PEG-30, aceite de ricino PEG-38, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o aceite de semilla de palma PEG-40, aceite de ricino hidrogenado PEG-45, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado PEG-50, aceite de ricino PEG-56, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra PEG-60, aceite de ricino hidrogenado PEG-80, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado PEG-100, aceite de ricino PEG-200 o glicéridos caprílicos/cápricos PEG-8, glicéridos caprílicos/cápricos PEG-6, glicéridos de lauroil macrogol-32, glicérido de estearoil macrogol, succinato de tocoforilo PEG-1000 (TPGS); (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo,

como Emalex, Cremophor, Emulgante, Eumulgin, Nikkol, Thomley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Softigen, Gelucire, Vitamina E, TPGS).

f) Ácidos grasos poliglicerizados que comprenden ésteres de poliglicerol de ácidos grasos tales como, por ejemplo, laurato u oleato o
5 estearato de poliglicerilo-10, mono y dioleato de poliglicerilo-10, polimicino oleato de poliglicerilo y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Nikkol Decaglyn, Caprol o Polymuls).

g) Derivados de esteroles que comprenden derivados de
10 polietilenglicol de esteroles tales como colesterol éter PEG-24, colestanol PEG-30, fitosterol PEG-25, esteroles de soja PEG-30 y similares (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Solulan^{MR} o Nikkol BPSH).

h) Ésteres de ácido graso de polietilenglicol sorbitano tales
15 como, por ejemplo, laurato de sorbitano PEG-10, monolaurato de sorbitano o triestearato de sorbitano o monooleato de sorbitano o trioleato de sorbitano o monoisoestearato de sorbitano o monopalmitato de sorbitano o monoestearato de sorbitano PEG-20, monolaurato de sorbitano PEG-4,
monooleato de sorbitano PEG-5, monooleato de sorbitano o monolaurato de
20 sorbitano o monoestearato de sorbitano PEG-6, monoestearato de sorbitano PEG-8, tetraoleato de sorbitano PEG-30, oleato de sorbitano o tetraoleato de sorbitano PEG-40, tetraestearato de sorbitano PEG-60, monolaurato de sorbitano PEG-80, hexaoleato de sorbitol PEG (Atlas G-1086) y similares; (los

agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas).

i) Alquiléteres de polietilenglicol tales como, por ejemplo, oleiléter o cetiléter o esteariléter de PEG-10, oleiléter o cetiléter o esteriléter de PEG-20, lauriléter de PEG-9, lauriléter de PEG-23 (laureth-23), esteariléter de PEG-100 y similares (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Volpo, Brij).

j) Esteres de azúcar tales como, por ejemplo, diestearato/monoestearato de sacarosa, monoestearato o monopalmitato o monolaurato de sacarosa y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Sucro ester, Crodesta, Saccharose monolaurate).

k) Alquilfenoles de polietilenglicol tales como, por ejemplo, nonilfenol PEG-10-100 (serie Triton X), ocilfenoléter PEG-15-100 (serie Triton N) y similares;

l) Copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámeros) tales como por ejemplo, poloxámero 108, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 288 y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, Lutrol^{MR}, Supronic, Monolan, Pluracare, Plurodac).

m) Agentes humectantes iónicos que incluyen tensioactivos catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos tales como sales de ácido graso, por ejemplo oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio,

dioctilsulfosuccinato de sodio, ministato de sodio, palmitato de sodio, estato de
 sodio, recinooleato de sodio y similares; tales como las sales biliares, por
 ejemplo colato de sodio, taurocolato de sodio, glicocolato de sodio y similares;
 tales como fosfolípidos, por ejemplo, lecitina de huevo/soya, lecitina
 5 hidroxilada, lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina,
 fosfatidilglicerol, fosfatidilserina y similares; tales como ésteres de ácido
 fosfórico, por ejemplo, polioxietilén-10 oleiléter fosfato de dietanolamonio,
 productos de esterificación de alcoholes grasos o etoxilatos de alcohol graso
 con ácido o anhídrido fosfórico; tales como carboxilatos, por ejemplo,
 10 monoglicéridos succinilados, estearilfumarato de sodio, succinato ácido de
 estearoilpropilenglicol, ésteres de ácido tartárico mono/diacetilado de mono y
 diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos, gliceril-
 lactoésteres de ácidos grasos, ésteres lácticos de ácidos grasos, estearoil-2-
 lactilato de calcio/sodio, estearoil-lactilato de calcio/sodio, sales de alginato,
 15 alginato de propilenglicol, étercarboxilatos y similares; tales como sulfatos y
 sulfonatos, por ejemplo sulfato de alquilo etoxilados, sulfatos de
 alquilbenceno, sulfonatos de α -olefina, isetonatos de acilo, tauratos de acilo,
 gliceriléter sulfonatos de alquilo, octilsulfosuccinato disódico,
 undecilenoamido-MEA-sulfosuccinato disódico y similares; tales como agentes
 20 humectantes catiónicos, por ejemplo bromuro de hexadeciltrimamonio, bromuro
 de deciltrimetilamonio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de
 dodecilamonio, sales de alquilbenceildimetilamonio, sales de
 diisobutilfenoxietoxidimetilbencilamonio, sales de alquilpiridinio, betalinas

(laurilbetaína), aminas etoxiladas (amina de coco de polioxietileno-15) y similares.

Cuando en la lista anterior de agentes humectantes adecuados se incluyen posibilidades diferentes tales como por ejemplo oleiléter o cetiléter
5 o esteariléter de PEG-20, se quiere significar que se incluyen oleiléter de PEG-20 y cetiléter de PEG-20 y esteariléter de PEG-20, así, por ejemplo, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra de PEG-20 debe entenderse que es aceite de ricino PEG-20 y
10 aceite de ricino hidrogenado PEG-20 y glicéridos de maíz PEG-20 y glicéridos de almendra PEG-20.

Los agentes humectantes preferidos en las presentes composiciones son laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio o aquellos agentes humectantes que pertenecen al grupo de ésteres de ácido
graso de polietilenglicol sorbitano tales como agentes humectantes conocidos
15 como Tween, por ejemplo, Tween 20, 60, 80. El más preferido de los agentes humectantes es Tween 20.

En las composiciones de la invención, el agente humectante preferiblemente está presente en una concentración de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5% en peso en relación al peso total de la
20 composición, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 3% en peso, de manera más preferible de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1% en peso.

La cantidad de agente humectante utilizada en las presentes composiciones puede depender de la cantidad del compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) presentes en la composición o en el tamaño de partícula de compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b). Una cantidad mayor o un tamaño de partícula menor puede requerir más agente humectante.

En caso de una composición farmacéutica oral sólida de acuerdo con la presente invención, tal como una tableta o una cápsula, la composición también puede comprender además un polímero orgánico.

El polímero orgánico puede ser utilizado como un aglutinante durante la elaboración de la composición.

El polímero orgánico utilizado en las composiciones de la invención puede ser cualquiera de los polímeros orgánicos fisiológicamente tolerables hidrosolubles sintéticos, semisintéticos o no sintéticos.

Así, por ejemplo, el polímero puede ser un polímero natural tal como un polisacárido o un polipéptido o un derivado del mismo, o un polímero sintético tal como óxido de polioxialquileno (por ejemplo PEG), poliacrilato, polivinilpirrolidona, etc. Por supuesto, también se pueden utilizar polímeros mixtos, por ejemplo copolímeros de bloque y glucopéptidos.

Convenientemente, el polímero tiene un peso molecular en el intervalo de 500 D a 2 MD, y de manera conveniente tiene una viscosidad aparente de 1 a 15,000 mPa.s cuando está en una solución acuosa 2% a 20°C. Por ejemplo, el polímero hidrosoluble se puede seleccionar del grupo que comprende:

- alquilcelulosa tales como metilcelulosa,
- hidroxialquilcelulosa tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa,
- hidroxialquilalquilcelulosa tales como
- 5 hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo HPMC 2910 de 15 mPa.s; HPMC 2910 de 5 mPa.s),
- carboxialquilcelulosa tales como carboximetilcelulosa,
- sales de metal alcalino de carboxialquilcelulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio,
- 10 - carboxialquilalquilcelulosa tales como carboximetiletilcelulosa,
- ésteres de carboxialquilcelulosa,
- almidones tales como almidón 1551,
- pectinas tales como carboximatilamilopectina de sodio,
- 15 - derivados de quitina tales como quitosana,
- heparina y heparinoides,
- polisacáridos tales como ácido alginico, sales de metal alcalino y amonio de los mismos, carrageninas, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma guar y goma de xantano,
- 20 - ácidos poliacrílicos y sales de los mismos,
- ácidos polimetacrílicos y sales de los mismos, copolímero de metacrilato,
- alcohol polivinílico,

- polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo,
 - óxidos de polialquileo tales como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,
- 5 por ejemplo poloxameros y poloxaminas.

Los polímeros no enumerados los cuales son farmacéuticamente aceptables y tienen propiedades fisicoquímicas apropiadas como se definen en lo anterior igualmente son adecuados para preparar composiciones de acuerdo con la presente invención.

10 Preferiblemente, el polímero orgánico es almidón, polivinilpirrolidona o un éter de celulosa, por ejemplo PVP K26-32, PVP K90, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Dichos HPMC contienen suficientes grupos hidroxipropilo y metoxi para volverlos hidrosolubles. HPMC tiene un grado de sustitución metoxi de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 2.5 y una sustitución molar hidroxipropilo de aproximadamente 0.05 a 3.0 generalmente son hidrosolubles. El grado de sustitución metoxi se refiere al número promedio de grupos metiléter presentes por unidad de glucosa anhidra de la molécula de

15 metoxi para volverlos hidrosolubles. HPMC tiene un grado de sustitución metoxi de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 2.5 y una sustitución molar hidroxipropilo de aproximadamente 0.05 a 3.0 generalmente son hidrosolubles. El grado de sustitución metoxi se refiere al número promedio de grupos metiléter presentes por unidad de glucosa anhidra de la molécula de

20 celulosa. La sustitución molar hidroxipropilo se refiere a número promedio de moles de óxido de propileno las cuales han reaccionado con cada unidad de glucosa anhidra de la molécula de celulosa. Un HPMC preferido es hipromelosa 2910 de 15 mPa.s o hipromelosa 2910 de 5 mPa.s,

especialmente hipromelosa 2910 de 15 mPa.s. La hidroxipropilmetilcelulosa es el nombre adoptado en los Estados Unidos para hipromelosa (véase Martindale, The Extra Pharmacopoeia, vigésima novena edición, página 1435). En el número de cuatro dígitos "2910" los primeros dos dígitos
5 representan el porcentaje aproximado de grupos metoxilo y el tercer y cuarto dígitos el porcentaje aproximado de composición de grupos hidroxipropoxilo; 15 mPa.s o 5 mPa.s es un valor indicativo de la viscosidad aparente de una solución acuosa 2% a 20°C.

En las composiciones de la invención el polímero orgánico puede
10 estar presente convenientemente hasta aproximadamente 10% en peso, de manera preferible de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5%, de manera más preferible de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 3% en peso (en relación al peso total de la composición).

En el caso de una composición farmacéutica oral sólida de
15 acuerdo con la presente invención, tal como un comprimido o una cápsula, la composición puede contener además un diluyente y/o un fluidizante.

Los diluyentes aceptables farmacéuticos comprenden carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio, fosfato dibásico de calcio dihidratado, fosfato tribásico de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina que
20 incluye celulosa microcristalina silicificada, celulosa pulverizada, dextratos, dextrina, excipiente de dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, sacarosa, azúcar comprimible, azúcar de confitería, una

mezcla secada por aspersión de monohidrato de lactosa y celulosa microcristalina (75:25), disponible comercialmente como Microcelac^{MR}, una mezcla secada por aspersión coprocesada de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal (98:2), disponible comercialmente como Prosolv^{MR}.

- 5 Se prefiere el monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina o celulosa microcristalina silicificada.

Los fluidizantes farmacéuticamente aceptables comprenden talco, dióxido de silicio coloidal, almidón, estearato de magnesio. El preferido es dióxido de silicio coloidal.

- 10 En el caso de un comprimido, la composición puede comprender además un desintegrante y un lubricante.

- Los desintegrantes farmacéuticamente aceptables comprenden almidón, resinas de intercambio iónico, por ejemplo Amberlite, polivinilpirrolidona reticulada, goma de celulosa modificada, croscarmelosa de sodio (por ejemplo Ac-di-Sol^{MR}), glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, dodecilsulfato de sodio, almidón de maíz modificado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, ácido algínico, alginato, celulosa pulverizada.
- 15

- Los lubricantes farmacéuticamente aceptables comprenden estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol, laurilsulfato de sodio y laurilsulfato de magnesio.
- 20

Los comprimidos de la presente invención de manera adicional pueden incluir otros excipientes opcionales tales como, por ejemplo,

saborizantes, edulcorantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas sólidas de acuerdo con la presente invención pueden comprender en peso, en base en el peso total de la composición:

- 5 (a) de 5 a 50% de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b);
 (b) de 0.01 a 5% de un agente humectante;
 (c) de 40 a 92% de un diluyente;
 (d) de 0.1 a 5% de un fluidizante.

Los comprimidos de acuerdo con la presente invención pueden
10 comprender en peso, en base en el peso total del núcleo de comprimido:

- (a) de 5 a 50% de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b);
 (b) de 0.01 a 5% de un agente humectante;
 (c) de 40 a 92% de un diluyente;
 (d) de 0 a 10% de un polímero;
15 (e) de 2 a 10% de un desintegrante;
 (f) de 0.1 a 5% de un fluidizante;
 (g) de 0.1 a 1.5% de un lubricante.

Los comprimidos de la presente invención opcionalmente pueden recubrirse con una película, siguiendo procedimientos de
20 recubrimiento conocidos en la técnica. Los comprimidos recubiertos con película son más fáciles de deglutir que los núcleos de tableta sin recubrir, y habitualmente son más fáciles de distinguir de otros comprimidos – en particular cuando el recubrimiento de película contiene un colorante o un

pigmento – y pueden tener una adherencia reducida y además pueden tener una estabilidad mejorada (vida de anaquel aumentada), por ejemplo debido a que el recubrimiento puede proteger al ingrediente activo de la influencia de la luz. Preferiblemente, el recubrimiento de película es un recubrimiento de liberación inmediata. Los recubrimientos de película pueden comprender un polímero formador de película y opcionalmente un plastificante o un pigmento. Un ejemplo de un polímero formador de película adecuado es hidroxipropilmetilcelulosa y un ejemplo de un plastificante adecuado es polietilenglicol, por ejemplo macrogol 3000 ó 6000, o triacetina. Los recubrimientos adecuados disponibles comercialmente para comprimidos farmacéuticos son bien conocidos por una persona experta en la técnica. Preferiblemente, el recubrimiento de película es un recubrimiento de película no transparente. Un ejemplo de un recubrimiento adecuado es Opadry^{MR}, en particular el polvo de recubrimiento Opadry^{MR} II blanco.

Los comprimidos de la presente invención se pueden preparar por compresión directa o granulación en húmedo.

Por lo tanto, la presente invención también se relaciona con un procedimiento para preparar un comprimido que comprende un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), que comprende las etapas de:

- (i) combinar en seco al ingrediente activo, el desintegrante y el fluidizante opcional con el diluyente;
- (ii) opcionalmente mezclar el lubricante con la mezcla obtenida en la etapa (i);

(iii) comprimir la mezcla que se obtiene en la etapa (i) o en la etapa (ii) en estado seco, en un comprimido; y

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

5 La presente invención también se relaciona con un procedimiento para preparar un comprimido que comprende un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), que comprende las etapas de:

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

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

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

(iv) secar el polvo seco que se obtiene en la etapa (iii) seguido
15 por tamizado y opcionalmente mezclado;

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

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

20 (vii) comprimir la mezcla que se obtiene en la etapa (vi) en un comprimido;

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

Una persona experta en la técnica reconocerá que el equipo más apropiado para ser utilizado para los procedimientos descritos en lo anterior.

La ruta general anterior de preparación de comprimidos de la presente invención se puede modificar con una persona experta en la técnica, por ejemplo al agregar ciertos ingredientes en otras etapas a las indicadas en lo anterior.

El presente compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) se puede utilizar solo o combinado con otros agentes terapéuticos tales como antivirales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para el tratamiento de infecciones virales. También se pueden utilizar solos o combinados con otros agentes profilácticos para la prevención de infecciones vitales. Los presentes compuestos se pueden utilizar en vacunas y métodos para proteger individuos contra infecciones virales sobre un período de tiempo extendido. Los compuestos se pueden utilizar en dichas vacunas ya sea solos o juntos con otros agentes antivirales de una manera consistente con la utilización convencional de inhibidores de transcriptasa inversa en vacunas. De esta manera, los presentes compuestos se pueden combinar con adyuvantes farmacéuticamente aceptables utilizados convencionalmente en vacunas y administrados en cantidades profilácticamente eficaces para proteger a individuos sobre un período de tiempo extendido contra infección por VIH.

Además, la combinación de un compuesto antirretroviral y un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) se puede utilizar como una medicina. Así, la presente invención también se relaciona con un producto que contiene:

(a) un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), y (b) uno o más compuestos antirretrovirales adicionales, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento contra VIH. Los diferentes medicamentos se pueden combinar en una preparación única junto con portadores farmacéuticamente aceptables. De esta manera, la presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) y (b) uno o más agentes antirretrovirales adicionales. En particular, la invención también se relaciona con un producto que contiene: (a) un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), (b) uno o más compuestos antirretrovirales adicionales como preparaciones combinadas para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento contra VIH con la condición de que la composición no contenga emtricitabina y dilsoproxil fumarato de tenofovir. De manera más particular, la invención también se relaciona con un producto que contiene: (a) un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) y (b) uno o más compuestos antirretrovirales adicionales, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento contra VIH con la condición de que uno o más de los otros compuestos antirretrovirales sean diferentes de los inhibidores de transcriptasa Inversa nucleósidos y/o inhibidores de transcriptasa inversa nucleótidos. Los diferentes medicamentos se pueden combinar en una preparación única junto con portadores farmacéuticamente aceptables. De esta manera, la presente invención

también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), y (b) uno o más agentes antirretrovirales adicionales. En particular, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, y (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) y (b) uno o más agentes antirretrovirales adicionales con la condición de que la composición no contenga emtricitabina o diisoproxil fumarato de tenofovir. La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) y (b) uno o más compuestos antirretrovirales adicionales, con la condición de que uno o más compuestos antirretrovirales adicionales sean diferentes de los inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos y/o inhibidores de transcriptasa inversa nucleótidos.

Dichos compuestos antirretrovirales adicionales pueden ser compuestos antirretrovirales conocidos tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sodio (fosfono formiato trisódico); inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos, por ejemplo zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT), diadenosina (2',3'-didesoxinosina: ddl), zalcitabina (didesoxicitidina, ddC) o lamivudina (2',3'-didesoxi-3'tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina,

d4T), abacavir, sulfato de abacavir, emtricitabina ((-)-FTC), FTC racémico y similares; los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos tales como nevirapina (11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido-[3,2-b: 2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona), efavirenz, delavirdina, TMC-120, TMC-125 y similares; los compuestos de tipo TIBO (tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(iH)-ona y tiona), por ejemplo (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazol-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-tona; compuestos del tipo α -APA (α -anilino-fenilacetamida), por ejemplo α -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobencenacetamida y similares; inhibidores de las proteínas activantes trans, tales como inhibidores TAT, por ejemplo RO-5-3335 o inhibidores REV y similares; inhibidores de proteasa, por ejemplo indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-114, BMS-232632, VX-175 y similares; inhibidores de fusión, por ejemplo T-20, T-1249 y similares; antagonistas receptores de CXCR4, por ejemplo AMD-3100 y similares; inhibidores de la integrasa viral; inhibidores de transcriptasa inversa similares a nucleótidos, por ejemplo tenofovir, difosfato de tenofovir, diisoproxil fumarato de tenofovir y similares; inhibidores de ribonucleótido reductasa, por ejemplo hidroxiurea y similares; antagonistas de CCR5, por ejemplo ancriviroc, clorhidrato de aplaviroc y vicriviroc.

20 Al administrar los compuestos de la presente invención con otros agentes antivirales los cuales se dirigen a eventos diferentes en el ciclo de vida viral, el efecto terapéutico de estos compuestos se puede potenciar. Los tratamientos combinados como se describen en lo anterior ejercen un efecto

sinérgico al inhibir la replicación de VIH debido a que cada componente de la combinación actúa sobre un sitio diferente de la replicación de VIH. El uso de tales combinaciones puede reducir la dosificación de un agente antirretroviral convencional dado lo cual se puede necesitar para un efecto terapéutico o profiláctico en comparación a el caso en que el agente se administra como tratamiento único. Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral único convencional y al mismo tiempo no interfieren con la actividad antiviral de los agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia a tratamientos con un solo agente y al mismo tiempo minimizan cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones también pueden incrementar la eficacia del agente convencional sin incrementar la toxicidad asociada.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar combinados con agentes inmunomoduladores, por ejemplo levamisol, bromopirimina, anticuerpo antiinterferon α humano, interferon α , interleucina 2, metionina encefalina, ditiocarbamato de dietilo, factor de necrosis tumoral, naltrexona y similares; antibióticos, por ejemplo isetionato de pentamidina y similares; agentes colinérgicos, por ejemplo tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina y similares; bloqueadores de canal de NMDA, por ejemplo memantina para evitar o combatir la infección y enfermedades o síntomas de enfermedades relacionadas con infecciones por VIH, tales como SIDA y ARC, por ejemplo demencia.

Aunque la presente invención se enfoca en el uso de los presentes compuestos para evitar o tratar infecciones por VIH, los presentes compuestos también se pueden fijar como agentes inhibidores de otros virus los cuales dependen de transcriptasas inversas similares para eventos obligatorios en su ciclo de vida.

PARTE EXPERIMENTAL

A. Síntesis del compuesto de fórmula (I-a)

10 a) Se calientan a 90°C en un recipiente de producción 10.99 kg de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y 57 litros de ácido acético (2 l/mol). La solución se filtra a 95°C y se lava con 3 l de ácido acético (0.21 l/mol). Se agregan a 80°C 2.973 litros de ácido clorhídrico (1.1 mol/mol). A 85°C se agregan 15 lentamente 60 litros de agua (2 l/mol). La mezcla se enfría lentamente a 25°C, se lava dos veces con 5.4 litros de agua y se seca a 50°C. El producto que se obtiene se muele. Rendimiento: compuesto de fórmula (I-a) forma A.

 b) Se calientan en un vaso de precipitados hasta reflujo aproximadamente 150 mg del compuesto de fórmula (E) 4-[[4-[[4-(2-
20 cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.HCl y 500 ml de propanona. La fracción que se obtiene se permite que cristalice a temperatura ambiente. El solvente se evapora bajo flujo de aire hasta que se obtiene un producto seco. Rendimiento: compuesto de fórmula (I-a) Forma B.

c) Se calientan hasta 104°C en un recipiente de producción 73.29 kg de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y 300 litros de ácido acético (2 l/mol). La solución se filtra a 100°C, se agregan a 91.4°C 19.8 litros de ácido clorhídrico (1.1 mol/mol). A 70°C se agregan lentamente 150 litros de agua (2 l/mol). La mezcla se enfría lentamente a 20°C, se lava dos veces con 75 litros de agua y se seca a 75°C. El producto que se obtiene se muele. Rendimiento: compuesto de fórmula (I-a) forma C.

d) Se calientan hasta 93°C en un recipiente de producción 10.99 kg de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y 57 litros de ácido acético (2 l/mol). La solución se filtra a 100°C y se lava con 3 l de ácido acético (0.21 l/mol). Se agregan a 85°C 2.973 litros de ácido clorhídrico (1.1 mol/mol). Se agregan lentamente entre 85°C-65°C 60 litros de agua (2 l/mol). La mezcla se enfría lentamente hasta 19.5°C, se lava dos veces con 5.4 litros de agua y se seca a 50°C. El producto que se obtiene se muele. Se mezclan 230 mg del producto como 1 ml de agua y se agita durante 1 día a temperatura ambiente. Rendimiento: compuesto de fórmula (I-a) forma D.

20 **B. Caracterización del compuesto de fórmula (I-a)**

Los resultados de la caracterización de las formas A, B, C y D por espectroscopia infrarroja y análisis por difracción en polvo de rayos X

(XRPD) se incluyen en lo siguiente. También se presentan los resultados de calorimetría de exploración diferencial (DSC) para la forma A.

Espectrometría infrarroja: dispersión KBr

5

El compuesto que se va a analizar se mezcla con haluro alcalino y se presiona hasta una pella (Ph. Eur.).

	aparato:	espectrofotómetro Nicolet Magna 560 FTIR
	número de exploraciones:	32
10	resolución:	1 cm ⁻¹
	intervalo de longitud de onda:	4000 a 400 cm ⁻¹
	corrección de valor inicial:	si
	detector:	DTGS con ventana de KBr
	divisor de haz:	Ge en KBr
15	haluro alcalino:	KBr (bromuro de potasio)

XRD en polvo

El análisis de difracción en polvo de rayos X (XRPD) se lleva a cabo en un difractómetro Philips X'PertPRO MPD PW3050/60 con el generador PW3040. El instrumento está equipado con un tubo de rayos X Cu LFF PW3373/00.

20

El compuesto a ser analizado se dispersa en un sujetador de muestra de fondo cero.

PARAMETROS DE INSTRUMENTO

5	voltaje del generador:	45 kV
	amperaje del generador:	40 mA
	geometría:	Bragg-Brentano
	etapa:	etapa giratoria

CONDICIONES DE MEDICION

10	modo de exploración:	continuo
	intervalo de exploración:	3 a 50° 2θ
	tamaño de etapa:	0.01675°/etapa
	tiempo de cuenta:	29.845 seg/etapa
	tiempo de revolución de giro:	1 seg
	tipo de radiación:	CuKα
	longitud de onda de radiación:	1.54056 Å

15

Trayectoria del haz incidente

20	ranura de divergencia de programa:	15 mm
	ranura Soller:	0.04 rad
	máscara de haz:	15 mm
	ranura antidispersión:	1°
	cuchilla de haz:	+

Trayectoria del haz difractado

	cubierta antidispersión larga:	+
	ranura Soller:	0.04 rad
	filtro de Ni:	+
5	detector:	X'Celerator

Calorimetría de exploración diferencial

Aproximadamente 3 mg del compuesto a ser analizado se transfieren a una bandeja de muestra TA-Instrument de aluminio estándar. La
10 bandeja de muestra se cierra con la cubierta apropiada y se registra la curva DSC en un equipo TA-Instruments Q1000 MTDSC equipado con una unidad de enfriamiento RCS. Se utilizan los siguientes parámetros:

	temperatura inicial:	20°C
	velocidad de calentamiento:	10°C/min
15	temperatura final:	350°C
	flujo de nitrógeno:	50 ml/min

Resultados

20 **Forma A-IR**

La forma A está caracterizada por un espectro de FTIR con bandas de absorción típicas en aproximadamente 2217, 1652, 1497, 1435, 1338, 1199 y 550 cm⁻¹.

Se observan bandas de absorción adicionales a 1631, 1596, 1537, 1504, 1249, 1214, 1179, 1152 y 1070 cm^{-1} . (Véase la figura 1).

Forma A-XRPD

- 5 La forma A está caracterizada por picos de difracción típicos en posiciones dos θ $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.5 \pm 0.2^\circ$ y $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$. La forma A se caracteriza adicionalmente por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones dos θ $9.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.3^\circ \pm 0.2^\circ$ y $26.7^\circ \pm 0.2^\circ$. (Véase la figura 2) (Se pueden producir
- 10 variaciones de intensidad debido a procesos los cuales influyen en las intensidades y de manera más importante los antecedentes de procesamiento de la muestra).

Forma A-DSC

- 15 La forma A se funde con descomposición. La fusión con descomposición comienza a aproximadamente 250°C y tiene un inicio a aproximadamente 286°C .

Forma B

- 20 La forma B puede estar presente en dos estados, un estado seco y un estado húmedo. Únicamente se proporcionan las características de la forma B en estado seco.

Forma B-IR

La forma B está caracterizada por un espectro FTIR con bandas de absorción típicas a aproximadamente 2227, 2220, 1599, 1500, 1440, 1341, 1209, 549 y 544 cm^{-1} .

5 Se observan bandas de absorción adicionales a aproximadamente 1656, 1538, 1510, 1270, 1179, 1152 y 1070 cm^{-1} . (Véase la figura 3).

Forma B-XRPD

10 La forma B está caracterizada por picos de difracción típicos en posiciones dos θ $4.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.8^\circ \pm 0.2^\circ$, y $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$. La forma B se caracteriza adicionalmente por picos de difracción de polvo de rayos X en posiciones dos θ $10.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$, y $26.1^\circ \pm 0.2^\circ$. (Véase la figura 4). (Se pueden presentar variaciones de intensidad
15 debido al proceso el cual influye en las intensidades y de manera más importante en los antecedentes de procesamiento de la muestra).

Forma C-IR

La forma C está caracterizada por un espectro FITR con bandas
20 de absorción típicas a aproximadamente 2221, 1654, 1502, 1239, 1193 y 546 cm^{-1} .

Se observan bandas de absorción adicionales a aproximadamente 1627, 1580, 1537, 1492, 1216, 1173, 1157 y 1084 cm^{-1} . (Véase la figura 5).

5 Forma C-XRPD

La forma C se caracteriza por picos de difracción típicos en posiciones dos θ $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.3^\circ \pm 0.2^\circ$ y $22.3^\circ \pm 0.2^\circ$. La forma C se caracteriza adicionalmente por picos de difracción en polvo de rayos X en posiciones dos θ $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$, y $26.0^\circ \pm 0.2^\circ$. (Véase la figura 6) (Pueden presentarse variaciones de intensidad debido a procesos los cuales influyen en las intensidades y de manera más importante los antecedentes de procesamiento de la muestra).

10 Forma D-IR

15 La forma D se caracteriza por un espectro FITR con bandas de absorción típicos a aproximadamente 2218, 1657, 1506, 1448, 1357, 1220 y 547 cm^{-1} .

Se observan bandas de absorción adicionales a aproximadamente 1620, 1597, 1565, 1247, 1214, 1179, 1152 y 1073 cm^{-1} .
20 (Véase la figura 7).

Forma D-XRPD

La forma D se caracteriza por picos de difracción típicos en posiciones dos θ $6.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$. La forma D se caracteriza adicionalmente por picos de difracción en polvo de rayos X en 5 posiciones dos θ $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $29.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$. (Véase la figura 8) (Pueden presentarse variaciones de intensidad debido a procesos los cuales influyen en las intensidades y de manera más importante los antecedentes de procesamiento de la muestra).

10 **C. Datos de solubilidad**

El cuadro 1 incluye datos de solubilidad de la base libre de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y el compuesto de fórmula (I-a).

15 **CUADRO 1**

20

Compuesto	Concentración en mg/ml		
	Agua	HCl 0.01 N	PEG 400
Base libre (isómero E)	0.00002	0.019	40
Compuesto de fórmula (I-a) (Forma A)	0.0012	0.043	

La base libre así como la sal clorhidrato tienen poca solubilidad en agua así como en HCl 0.01 N. La base libre y la sal HCl se pueden clasificar como compuestos BCS clase 2.

La solubilidad de la base libre se incrementa de manera significativa en PEG 400.

D. Datos de estabilidad

a) Estabilidad química

Se almacena el compuesto de fórmula (I-a) (Forma A) bajo condiciones diferentes de humedad y temperatura.

Después de almacenamiento se analiza la sal por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) para determinar el porcentaje de impurezas.

Los resultados se recuperan en el cuadro 2 a continuación. Se puede concluir que el compuesto es clínicamente estable.

CUADRO 2

Condición de almacenamiento	Suma de impurezas % (% p/p)		
	1 semana	4 semanas	8 semanas
Referencia	0.43	-	-

92

40°C/65% de humedad relativa	-	0.42	0.44
50°C/aire	-	0.41	0.41
temperatura ambiente/<5% de humedad relativa	-	0.44	0.433
temperatura ambiente/56% de humedad relativa	-	0.44	0.41
temperatura ambiente/75% de humedad relativa	-	0.43	0.41

Nota explicativa: - = no probado

 RT = temperatura ambiente

 RH = humedad relativa

5 Se encontró que el compuesto no es higroscópico.

b) Estabilidad física

 Se estudia la estabilidad de la estructura de cristal del
compuesto de fórmula (I-a) (Forma A) después de almacenamiento por un
10 período de seis semanas bajo condiciones diferentes de humedad y
temperatura. Se aplican las mismas condiciones a las descritas en la cuadro
2.

 Después de almacenamiento del compuesto se analiza con
espectroscopía infrarroja.

92

98

No se observan cambios en la estructura cristalina, lo que indica que el compuesto es cristalográficamente estable.

La estabilidad del compuesto de fórmula (I-a) (Forma A) también se estudia después del almacenamiento durante 1 año a 5°C y a 25°C/80% de humedad relativa. Se encuentra que el compuesto es físicamente estable.

E. Formulaciones de comprimidos

Las composiciones de comprimidos que ilustran la presente invención son:

10

Composición 1a

Núcleo del comprimido:

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

Recubrimiento de película de comprimido

98

Recubrimiento en polvo Opadry ^{MR} II Blanco	14 mg
Agua purificada*	80 µl

Composición 1b

5 *Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a) 275 mg (es decir, 25 mg de base
equivalente)

Monohidrato de lactosa 52.25 mg

Hipromelosa 2910 5 mPa.s. 1.40 mg

10 Polysorbate 20 0.35 mg

Celulosa microcristalina 13.125 mg

Croscarmelosa de sodio 4.375 mg

Estearato de magnesio 1.00 mg

Recubrimiento de película de comprimido

15 Recubrimiento en polvo Opadry^{MR} II Blanco 4 mg

Agua purificada* c.s.

Composición 1c

Núcleo del comprimido:

20 Compuesto de fórmula (I-a) 27.5 mg (es decir, 25 mg de base
equivalente)

Monohidrato de lactosa 56.97 mg

Hipromelosa 2910 5 mPa.s. 1.75 mg

Polysorbate 20	0.35 mg
Celulosa microcristalina silicificada	16.83 mg
Croscarmelosa de sodio	5.5 mg
Estearato de magnesio	1.10 mg

5 *Recubrimiento de película de comprimido*

Recubrimiento en polvo Opadry ^{MR} II Blanco	4.4 mg
Agua purificada*	c.s.

Composición 1d

10 *Núcleo del comprimido:*

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

15	Polysorbate 20	0.35 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	16.605 mg
	Croscarmelosa de sodio	6.05 mg
	Estearato de magnesio	1.10 mg

Recubrimiento de película de comprimido

20	Recubrimiento en polvo Opadry ^{MR} II Blanco	
	Agua purificada*	c.s.

Composición 2a***Núcleo del comprimido:***

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

Recubrimiento de película de comprimido

	Recubrimiento en polvo Opadry ^{MR} II Blanco	14 mg
	Agua purificada*	80 µl

15

Composición 2b***Núcleo del comprimido:***

	Compuesto de fórmula (I-a)	110 mg (es decir, 100 mg de base equivalente)
20	Monohidrato de lactosa	209.00 mg
	Hipromelosa 2910 5 mPa.s.	5.6 mg
	Polysorbate 20	1.4 mg
	Celulosa microcristalina	52.5 mg

	Croscarmelosa de sodio	17.5 mg
	Estearato de magnesio	4.00 mg
	<i>Recubrimiento de película de comprimido</i>	
	Recubrimiento en polvo Opadry ^{MR} II Blanco	16 mg
5	Agua purificada*	c.s.

Composición 2c

Núcleo del comprimido:

10	Compuesto de fórmula (I-a)	110 mg (es decir, 100 mg de base equivalente)
	Monohidrato de lactosa	227.88 mg
	Hipromelosa 2910 5 mPa.s.	7.00 mg
	Polysorbate 20	1.4 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	67.32 mg
15	Croscarmelosa de sodio	22.0 mg
	Estearato de magnesio	4.40 mg
	<i>Recubrimiento de película de comprimido</i>	
	Recubrimiento en polvo Opadry ^{MR} II Blanco	17.6 mg
	Agua purificada*	c.s.

20

Composición 2d

Núcleo del comprimido:

	Compuesto de fórmula (I-a)	110 mg (es decir, 100 mg de
--	----------------------------	-----------------------------

		base equivalente)
	Monohidrato de lactosa	220.58 mg
	Polivinilpirrolidona	13.00 mg
	Polysorbate 20	1.4 mg
5	Celulosa microcristalina silicificada	66.42 mg
	Croscarmelosa de sodio	24.2 mg
	Estearato de magnesio	4.40 mg
	<i>Recubrimiento de película de comprimido</i>	
	Recubrimiento en polvo Opadry ^{MR} II Blanco	17.6 mg
10	Agua purificada*	c.s.

Composición 3a

	<i>Núcleo del comprimido:</i>	
	Compuesto de fórmula (I-a)	55 mg (es decir, 50 mg de base
15		equivalente
	Monohidrato de lactosa	214.5 mg
	Hipromelosa 2910 15 mPa.s.	5.6 mg
	Polysorbate 20	1.4 mg
	Celulosa microcristalina	52.5 mg
20	Croscarmelosa de sodio	17.5 mg
	Dióxido de silicio coloidal	1.05 mg
	Estearato de magnesio	2.45 mg

Recubrimiento de película de comprimido

Recubrimiento en polvo Opadry ^{MR} II Blanco	14 mg
Agua purificada*	80 µl

Composición 3b

5 *Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a) 55 mg (es decir, 50 mg de base equivalente)

Monohidrato de lactosa 104.50 mg

Hipromelosa 2910 5 mPa.s. 2.80 mg

10 Polysorbate 20 0.70 mg

Celulosa microcristalina 26.25 mg

Croscarmelosa de sodio 8.75 mg

Estearato de magnesio 2.00 mg

Recubrimiento de película de comprimido

15 Recubrimiento en polvo Opadry^{MR} II Blanco 8.00 mg

Agua purificada* c.s.

Composición 3c

Núcleo del comprimido:

20 Compuesto de fórmula (I-a) 55 mg (es decir, 50 mg de base equivalente)

Monohidrato de lactosa 113.94

Hipromelosa 2910 5 mPa.s. 3.50 mg

	Polysorbate 20	0.70 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	33.66 mg
	Croscarmelosa de sodio	11.0 mg
	Estearato de magnesio	2.20 mg
5	<i>Recubrimiento de película de comprimido</i>	
	Recubrimiento en polvo Opadry ^{MR} II Blanco	8.80 mg
	Agua purificada*	c.s.

Composición 3d

10	<i>Núcleo del comprimido:</i>	
	Compuesto de fórmula (I-a)	55 mg (es decir, 50 mg de base equivalente)
	Monohidrato de lactosa	110.29 mg
	Polivinilpirrolidona	6.50 mg
15	Polysorbate 20	0.70 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	33.21 mg
	Croscarmelosa de sodio	12.1 mg
	Estearato de magnesio	2.20 mg
	<i>Recubrimiento de película de comprimido</i>	
20	Recubrimiento en polvo Opadry ^{MR} II Blanco	8.80 mg
	Agua purificada*	c.s.

Composición 4***Núcleo del comprimido:***

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

Recubrimiento de película de comprimido

	Recubrimiento en polvo Opadry ^{MR} II Blanco	13.2 mg
	Agua purificada*	c.s.

15 Composición 5a***Núcleo del comprimido:***

	Compuesto de fórmula (I-a)	165 mg (es decir, 150 mg de base equivalente)
	Monohidrato de lactosa	330.87 mg
20	Polivinilpirrolidona	19.5 mg
	Polysorbate 20	2.1 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	99.63 mg
	Croscarmelosa de sodio	36.30 mg

Estearato de magnesio	6.60 mg
<i>Recubrimiento de película de comprimido</i>	
Recubrimiento en polvo Opadry ^{MR} II Blanco	19.80 mg
Agua purificada*	c.s.

5

Composición 5b*Núcleo del comprimido:*

	Compuesto de fórmula (I-a)	165 mg (es decir, 150 mg de base equivalente)
10	Monohidrato de lactosa	341.82 mg
	Hipromelosa 2910 5 mPa.s	10.5 mg
	Polysorbate 20	2.1 mg
	Celulosa microcristalina silicificada	100.98 mg
	Croscarmelosa de sodio	33.00 mg
15	Estearato de magnesio	6.6 mg
	<i>Recubrimiento de película de comprimido</i>	
	Recubrimiento en polvo Opadry ^{MR} II Blanco	19.80 mg
	Agua purificada*	c.s.

* no está presente en el comprimido final

20

Los comprimidos anteriores se preparan al disolver hipromelosa o polivinilpirrolidona y polysorbate 20 en agua purificada (c.s.) seguido por aspersión de la solución en el polvo fluidizado que consiste de una mezcla de

la forma A y lactosa monohidratada. El granulado que se obtiene se seca, se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina o celulosa microcristalina silicificada, croscarmelosa de sodio y opcionalmente dióxido de silicio coloidal. Después de la adición de estearato de magnesio, la mezcla en polvo se
5 comprime en comprimidos seguido por recubrimiento con película de los comprimidos, con una sustancia de polvo de recubrimiento Opadry^{MR} II blanco en agua purificada.

En las composiciones anteriores, la celulosa microcristalina preferiblemente Avicel^{MR} PH101, croscarmelosa de sodio es preferiblemente
10 Ac-Di-Sol^{MR}; la celulosa microcristalina silicificada preferiblemente Prosolv^{MR}, HD90; la polivinilpirrolidona preferiblemente es PVP K29-32.

F. Estudio de biodisponibilidad in vivo

A) Para estudiar la biodisponibilidad in vivo del
15 compuesto de fórmula (I-a), se realiza un estudio en perros mestizos macho.

La biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I-a) después de administración oral se compara con la biodisponibilidad de la base libre después de administración intravenosa.

La formulación utilizada para administración intravenosa es 75%
20 de PEG 400/25% de solución acuosa estéril de (E) 4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino] benzonitrilo como base libre administrado a una dosis de 1.25 mg/kg.

Las formulaciones utilizadas para administración oral son:

- una solución de PEG 400 de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo como base libre (grupo I);

una cápsula (tamaño O, tapa roja-cuerpo rojo) que contiene
5 7.67% (p/p) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) base libre, 0.18% (p/p) de laurilsulfato de sodio, 0.18% (p/p) de dióxido de silicio, 91.97% (p/p) de monohidrato de lactosa granulado (grupo II);

una cápsula (tamaño O; tapa roja-cuerpo rojo) que contiene
10 8.36% (p/p) de un compuesto de fórmula (I-a), 0.18% (p/p) de laurilsulfato de sodio, 0.18% (p/p) de dióxido de silicio, 91.28% (p/p) de lactosa granulada monohidratada (grupo III);

(el % p/p se basa en el contenido de cápsula).

Las formulaciones diferentes se administraron por vía oral a un
15 nivel de dosis de 5 mg de base equivalente/kg. Las formulaciones se prepararon en pesos corporales determinados previamente de los animales. La dosis administrada exacta se calcula utilizando los pesos corporales justo antes de la dosificación y constituyen en promedio 5 mg de base equivalente/kg por formulación.

20 Se extraen muestras de sangre (4 ml en EDTA) de la vena yugular de los perros a 0 (= antes de la dosis), 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48 y 72 h después de la administración de la dosis. Después del muestreo, las muestras de sangre se colocan de inmediato en hielo fundido y se protegen

de la luz. Las muestras de sangre se centrifugan a aproximadamente 1900 x g durante 10 minutos a 5 °C para permitir la separación de plasma. Las muestras de plasma se separan, se transfieren a un segundo tubo dentro de 2 h después del muestreo de sangre y se almacenan a $\leq -18^{\circ}\text{C}$ hasta análisis.

- 5 En todo momento, las muestras se protegen de la luz y se colocan en hielo fundido o a $\leq -18^{\circ}\text{C}$.

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) utilizando un método de investigación calificado LC-EM/EM. El análisis LC-EM/EM se lleva a cabo en un equipo API-3000 MS/MS (Applied Biosystems), el cual se acopla a una bomba de CLAR (Agilent) y un automuestreador (Interscience).

Se calculan las concentraciones plasmáticas medias ($n = 2$) por formulación y por tiempo de muestreo. Se determinaron las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}), los tiempos pico correspondientes (T_{max}) y AVC_{0-t} (en donde t es el punto de tiempo que corresponde a la última concentración mensurable por encima del límite de cuantificación). El área bajo la curva se extrapola hasta infinito ($\text{AVC}_{0-\infty}$) y se calcula como la suma de AVC_{0-t} y C_t/β , en donde β es la constante de velocidad de eliminación, determinada por la regresión logarítmica lineal de los datos de la concentración terminal en plasma-tiempo. Se calcularon los parámetros de media para PK ($n = 2$) para todas las formulaciones. Se obtiene un cálculo de la biodisponibilidad absoluta (F_{abs}) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2, 6-

dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) al dividir el valor de $AVC_{0-\infty}$) de la media normalizada a la dosis entre el valor de $AVC_{0-\infty}$ de la media normalizada a la dosis después de administración intravenosa y esto para todas las formulaciones orales.

5 Los resultados se obtuvieron en el estudio descrito en lo anterior y se resumen en el cuadro 3.

CUADRO 3

10	Formulación	IV	Grupo oral I	Grupo oral II	Grupo oral III
	Dosis	1.25 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg
10	Tiempo (hora)	Media de concentración (ng/ml) (n = 2)	Media de concentración (ng/ml) (n = 2)	Media de concentración (ng/ml) (n = 2)	Media de concentración (ng/ml) (n = 2)
	0				
15	0.13	644			
	0.25	696			
15	0.5	582	102	<1.00	57.2
	1	482	206	5.19	367
15	2	426	277	18.9	542
	4	315	288	21.2	407
15	6	241	265	16.2	387
	8	129	257	13.4	333
20	24	114	131	6.68	126
	32	70.3	92.7	5.75	136
20	48	55.5	63.3	2.87	66.1
	72	29.5	44.7	<1.00	36.6
20	C _{max} ng/ml		341	21	542
	T _{max} h		4	4	2
20	AVC _{0-72 h} , ng.h/ml	7330	8359	308 (n=1)	10231
	AVC _{0-∞} ng.h/ml	8661	10854	464	11770
20	F _{abs}		31%	1.34%	34.0%

A partir de los resultados se puede concluir que, cuando se administra como una forma de dosificación sólida, el compuesto de fórmula (I-a) tiene una biodisponibilidad significativamente mejor en comparación con la base libre correspondiente de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E). La biodisponibilidad es comparable con la de un base libre administrada como una solución PEG 400 oral.

B) La biodisponibilidad oral del compuesto de fórmula (I-a) también se estudio en humanos in vivo.

Los sujetos sanos recibieron 2 tratamientos.

10 Tratamiento A: una solución de 25 mg/ml de base libre de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en 100% de PEG 400.

Tratamiento B: un comprimido de acuerdo a la composición 2a descrito en lo anterior.

15 En un grupo de 12 sujetos, cada sujeto recibió tres dosis únicas, cada una equivalente a 100 mg de base libre de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo. Cada dosis se administra en el día 1 del período de tratamiento respectivo.

20 Los sujetos (n = 12) fueron distribuidos aleatoriamente para recibir dosis únicas del tratamiento A bajo condiciones de alimentación. El tratamiento B es en estado en ayuno y el tratamiento B bajo condiciones de alimentación durante tres sesiones, cada una separada por un período de depuración de por lo menos 2 semanas. Se determino para cada sesión un

perfil farmacocinético de 216 horas para (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en plasma después de la administración oral de una dosis única de 100 mg de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo base o
5 equivalente. Para la determinación de las concentraciones plasmáticas de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, se extrae sangre por dosis a las 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 72, 96, 120, 144, 168 y 216 horas después de la administración de la medicación del estudio (19 muestras en total por sujeto, por administración).

10 Para cada sujeto, se administraron dos de las tres dosis bajo condiciones de alimentación, es decir, se consumió un desayuno estandarizado en los siguientes 10 minutos antes de la dosificación con el tratamiento A o el tratamiento B, cuando se investigó la farmacocinética bajo condiciones de alimentación.

15 Para condiciones "en ayuno", los sujetos debieron encontrarse en ayunas durante por lo menos 10 horas antes de la administración para el medicamento en investigación. Recibieron su primera comida como un almuerzo a las 4.5 horas después de la administración del medicamento de investigación cuando se investigó la farmacocinética bajo condiciones en
20 ayuno (únicamente tratamiento B).

En particular, en el día -1, a los sujetos se les admitió en una instalación de prueba y se sometieron a ayuno durante la noche durante por lo menos 10 horas, excepto para la ingestión de agua la cual permitió hasta 2

horas antes de la inserción de medicamento. Para sujetos aleatorizados para recibir el tratamiento A o el tratamiento B bajo condiciones de alimentación, la medicación de ensayo se administra en los siguientes 10 minutos después de un desayuno estandarizado en las instalaciones de prueba. Para sujetos
5 aleatorizados para recibir el tratamiento B en un estado en ayuno, el medicamento de ensayo se toma sin alimentos, después de un ayuno durante la noche de por lo menos 10 horas.

El desayuno estandarizado consistió de cuatro rebanadas de pan, dos rebanadas de jamón o queso, mantequilla, jalea y dos tazas de café
10 descafeinado o té con leche y/o azúcar.

Este alimento se ingiere en los siguientes 20 minutos bajo la supervisión de una enfermera del miembro del equipo.

Para todos los sujetos, el medicamento de ensayo se administra junto con aproximadamente 200 ml de agua entre las 9 a.m. y las 11 a.m.

15 Después de 2 horas de la dosificación, se permite en todos los sujetos la ingestión de agua. El almuerzo se sirve a las 4.5 horas después de la dosificación y la cena se sirve después a las 10 horas después de la dosificación. Después de la cena, se permite a los sujetos volver a adquirir su dieta habitual.

20 Los sujetos salen de la instalación el día de la prueba en el día 2 después de 24 horas de muestra farmacocinética posterior a la dosis regresando a la instalación 8 horas después y nuevamente los días 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 10 para determinaciones adicionales. Con mayor detalle: para la

715

determinación de las concentraciones plasmáticas de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, la sangre se extrae predosis y a las 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 72, 96, 120, 144, 168 y 216 horas después de la administración del medicamento en estudio (19 muestras en total por sujeto, por administración).

Para cada sujeto individual, existe un intervalo de tiempo de por lo menos 2 semanas entre administración de dosis.

El bioanálisis de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en plasma humano se realiza por un método validado de LC-EM/EM.

El cuadro 4 resume los resultados del estudio in vivo humano.

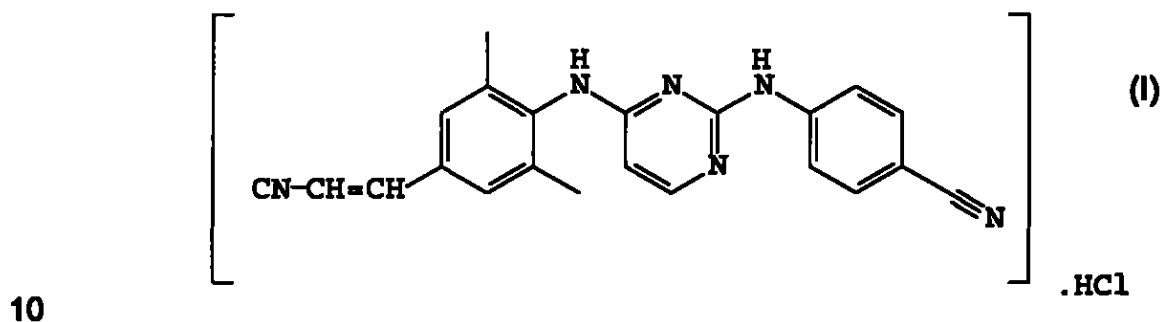
CUADRO 4

15	Farmacocinética de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (media ± SD)	Tratamiento A alimentado	Tratamiento B	
			alimentado	En ayuno
20	N	12	12	12
	C _{max} (ng/ml)	372 (37)	316 (59)	210 (119)
	AUC _{último} (ng.h/ml)	12448 (2688)	10455 (2525)	7421 (2939)
	AUC _{infinito} (ng.h/ml)	12945 (2988)	10905 (2754)	7804 (3101)

715

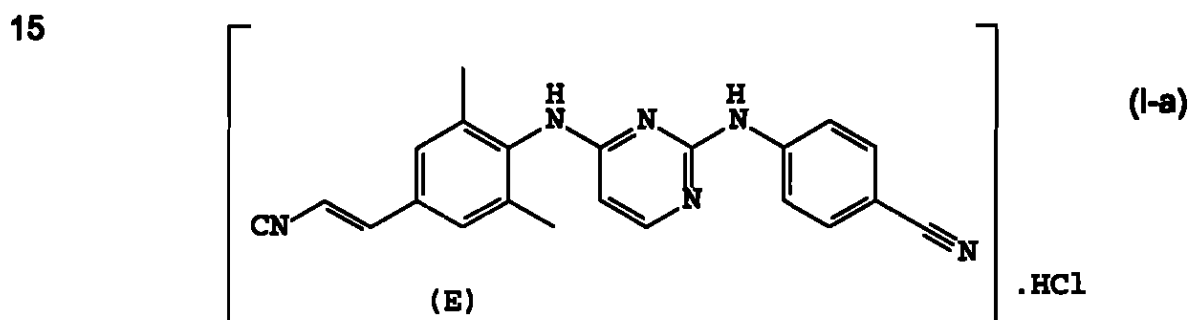
REIVINDICACIONES

- 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 $9.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.50 \pm 0.2^{\circ}$ 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 cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque la composición es adecuada para administración oral.

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

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

15 8.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque el agente humectante es éster de ácido graso de polietilenglicol.

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

10.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque está recubierta con una película.

11.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada además porque tiene la siguiente composición: (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; (f) 0.1 a 5% de un fluidizante; (g) 0.1 a 1.5% de un lubricante.

12.- 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 13.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque la composición no contiene uno o más inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos y/o inhibidores de transcriptasa inversa nucleótidos adicionales.

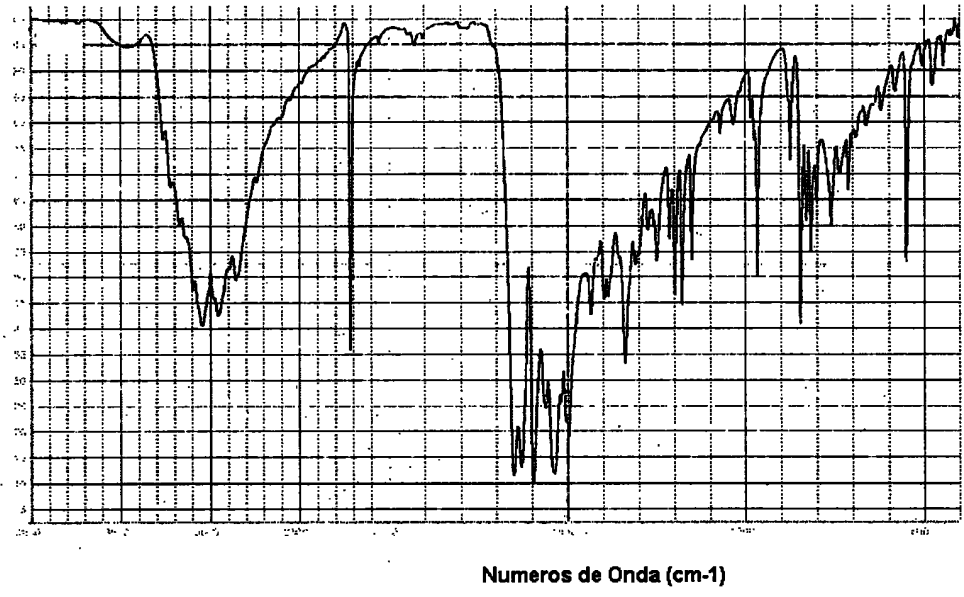
14.- Un procedimiento para preparar una composición
15 farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque comprende las siguientes etapas:
(i) combinar en seco el ingrediente activo y parte del diluyente; (ii) preparar una solución aglutinante al disolver el aglutinante y el agente humectante en el solvente de solución aglutinante; (iii) rociar la solución aglutinante que se
20 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); (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 (viii).

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

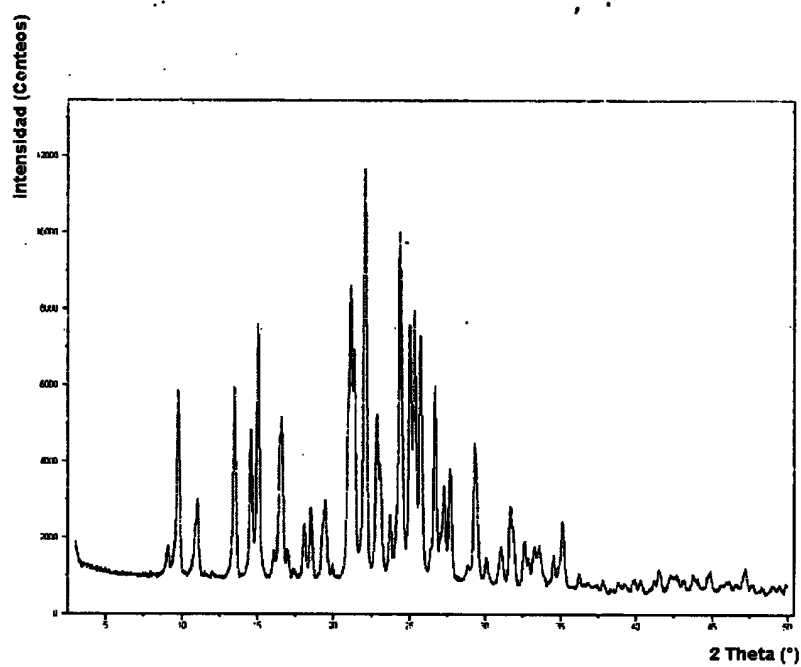
16.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque el ácido adecuado es ácido acético.

Figura 1
% de Transmittancia



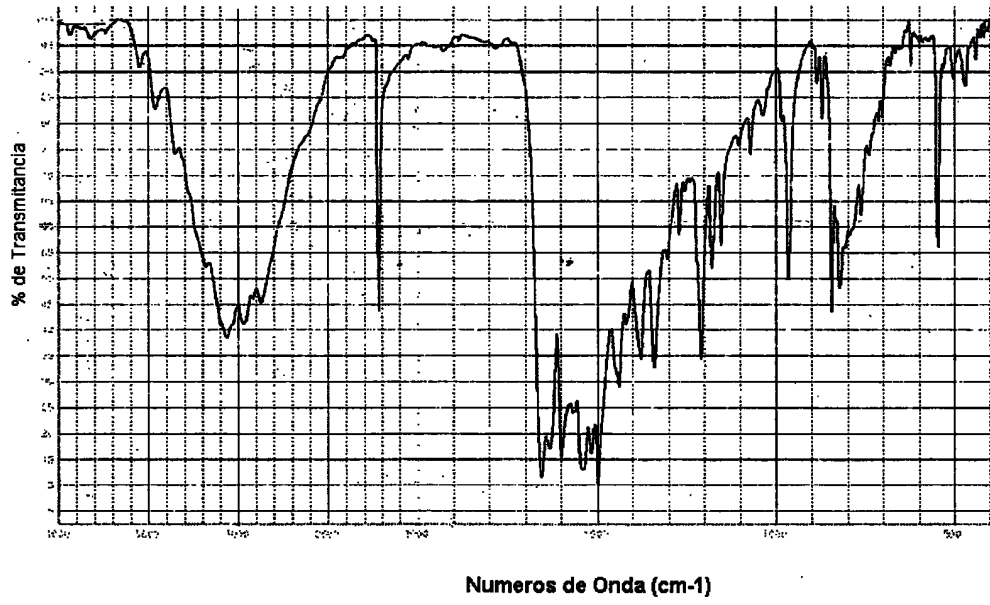
120 /

Figura 2



184

Figura 3



122

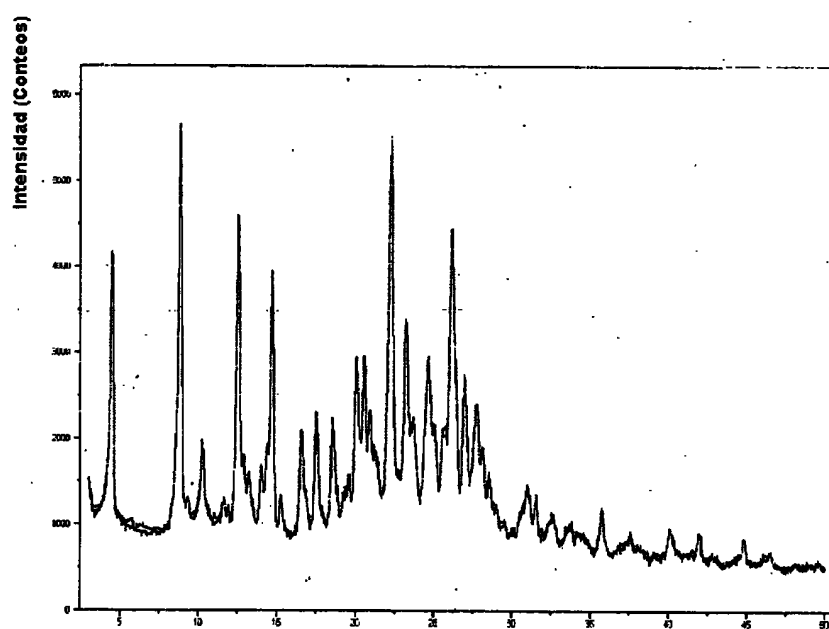
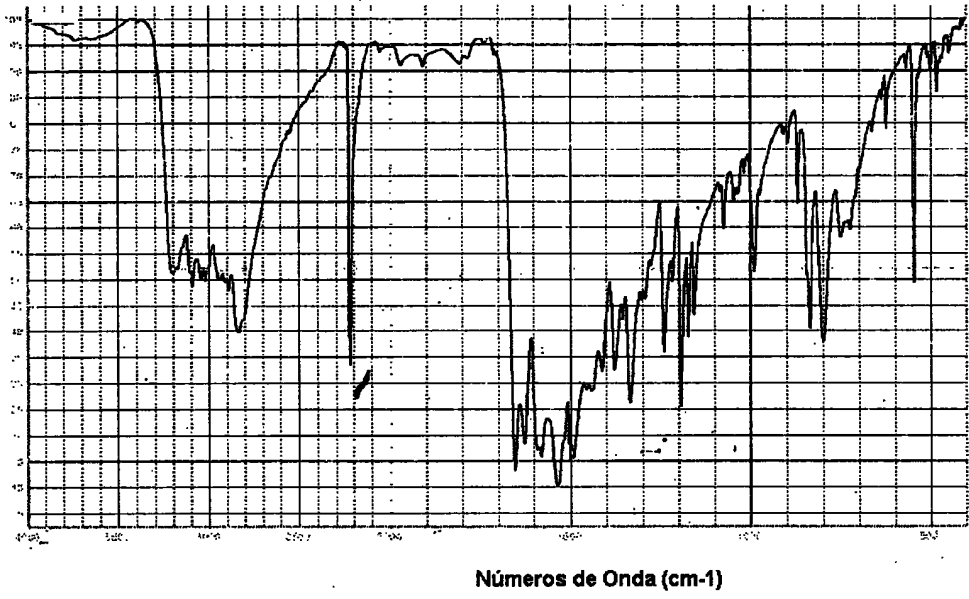


Figura 4

Figura 5
% de Transmittancia



124

124

Figura 6

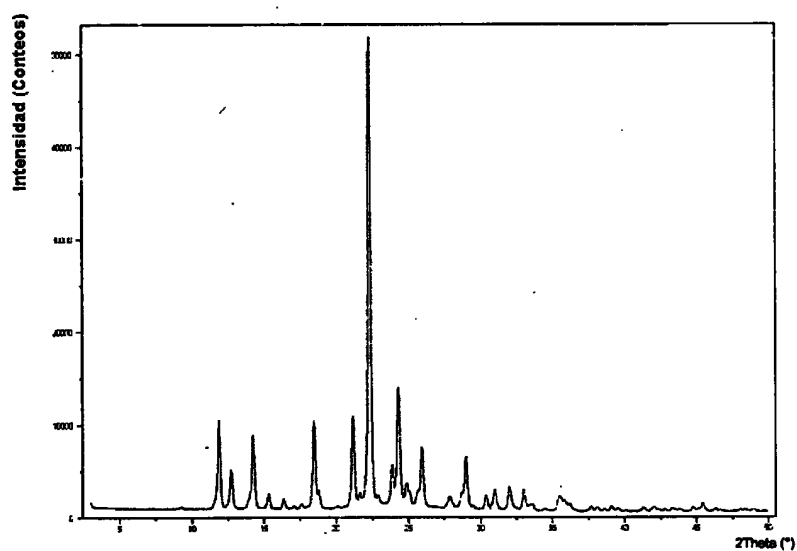
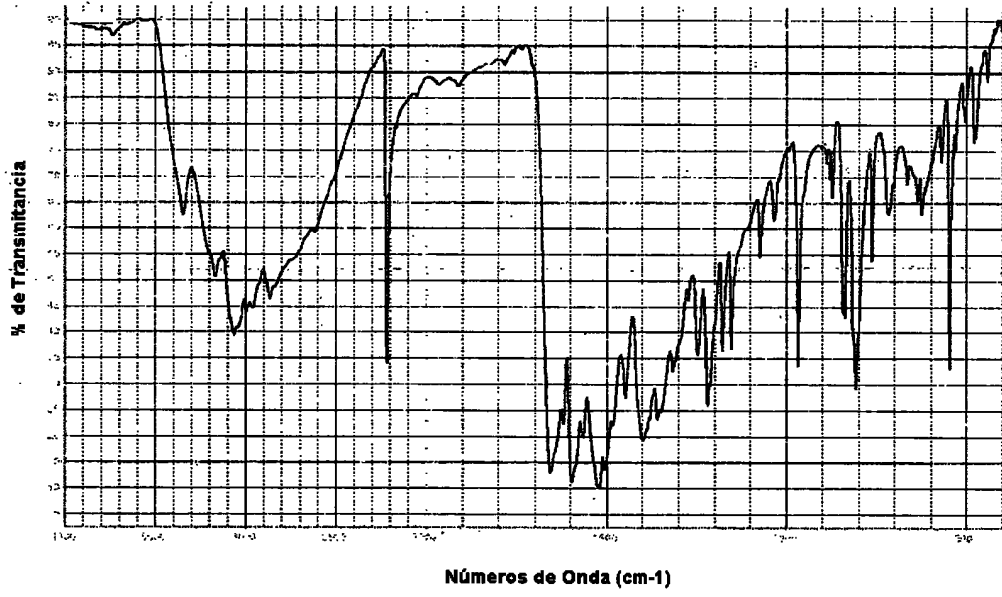


Figura 7



126

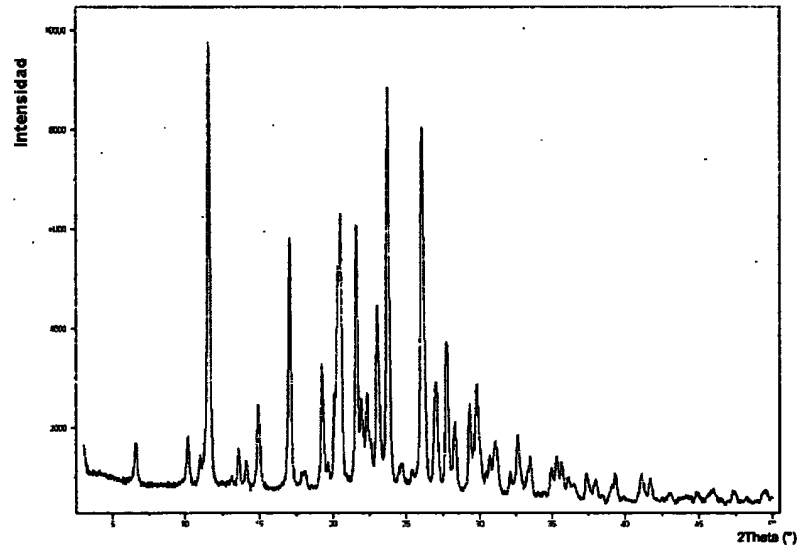


Figura 8

188

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 43
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 120
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

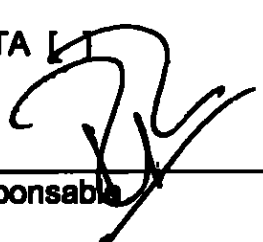
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

729

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

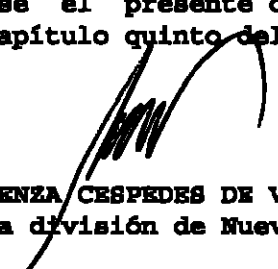
REFERENCIA	Radicación No.	07 23428
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/054342
	Fecha inicio fase nacional	02/09/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	.. JUU. 8876

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 JUL 2007
adpall