



No. 07-075238- -00010-0000

Fecha: 2012-03-30 15:27:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

1

P-1628

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **07.075.238**

Solicitud de patente a nombre de **ASTEX PHARMACEUTICS
LIMITED**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **ASTEX PHARMACEUTICS LIMITED**, domiciliada en Cambridge, Reino Unido, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 18387 notificado por fijación en lista el 25 de noviembre de 2011, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 18 de enero de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio el cual comprende 1 a 44 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo anterior. Las reivindicaciones se corrigen para subsanar las objeciones presentadas a la claridad y la patentabilidad de la solicitud en estudio.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 5 y 21 por presentar la expresión “y/o”. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se ha eliminado dicha expresión.

El examinador objeta las reivindicaciones 5, 8, 9 10, 11, 12 y 13 argumentando que no son claras. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante corrige dichas reivindicaciones para incluir la materia a la que hacen referencia, eliminando la referencia a figuras, tablas, gráficas y ejemplos.

P-1628

Se corrigen las reivindicaciones 8 y 21 para incluir los picos, según el requerimiento del examinador. Se corrige la reivindicación 17 para eliminar la expresión “aproximadamente”. Se corrigen las reivindicaciones 9 y 10 y 12 para aclarar su dependencia. Se corrige la reivindicación 12 para eliminar la expresión “típicamente un solvente orgánico”. El solicitante no considera que los solventes empleados sean relevantes para la invención y se puede emplear cualquier solvente conocido por el experto medio en la materia sin que ello afecte el proceso.

5. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de lo divulgado por las anterioridades D1 y D2, argumentando que “[...] *la persona normalmente versada en la materia, incluiría las sales de mesilato y acetato de D2 en el compuesto conocido de D1 para encontrar sales alternativas con propiedades fisicoquímicas mejoradas. Por lo cual se considera obvia*”. Al respecto, el solicitante quisiera anotar lo siguiente:

En primer lugar, el solicitante quisiera recordar al examinador que los documentos del arte previo publicados después de la fecha de prioridad reclamada no pueden ser tenidos en cuenta para el estudio de la altura inventiva de una solicitud de patente. En este caso, la fecha de publicación de la anterioridad D1 es el 10 de febrero de 2005, como claramente se observa en la portada de la publicación internacional y no, como mal lo afirma el examinador, el 22 de julio de 2004; fecha que corresponde a la presentación internacional y no a la publicación.

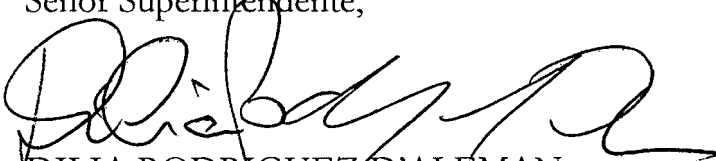
En vista de lo anterior, el documento D1 no es relevante para la solicitud en estudio y la anterioridad D2 no comprende información suficiente que haga la misma obvia.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, y nivel inventivo respecto a los compuestos expuestas en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para

objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición de ácido de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico, formándose la sal con un ácido seleccionado a partir de ácido metansulfónico y ácido acético, y mezclas de los mismos.

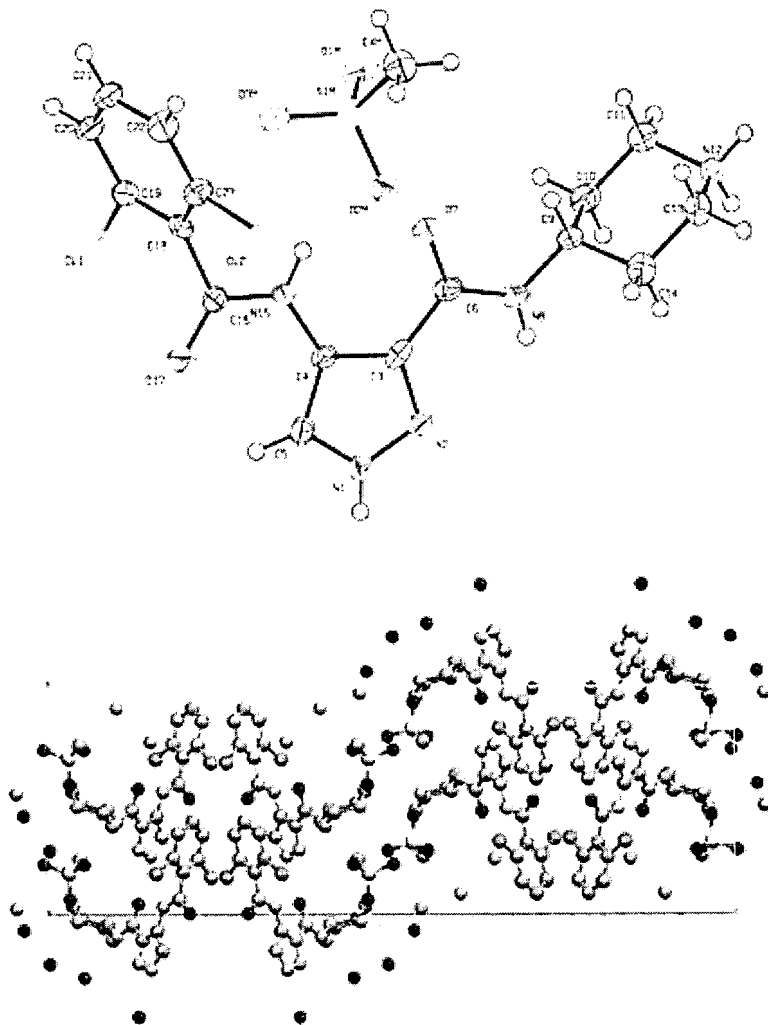
2. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es una sal de adición de ácido formada con ácido metansulfónico.

3. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es una sal de adición de ácido formada con ácido acético.

4. Una sal de adición de ácido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual es cristalina.

5. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 2, la cual es cristalina, y:

(a) tiene una estructura de cristal como sigue



; O

5

(b) tiene una estructura de cristal como se define por las siguientes coordenadas

Coordenadas en el formato cif:

ciclo_

_átomo_sitio_marca

_átomo_sitio_tipo_símbolo

_átomo_sitio_frac_x

_átomo_sitio_frac_y

_átomo_sitio_frac_z

_átomo_sitio_U_iso_o_equiv

_átomo_sitio_adp_tipo

_átomo_sitio_ocupación

_átomo_sitio_simetría_multiplicidad

_átomo_sitio_calc_indicador

_átomo_sitio_refinamiento_indicadores

_átomo_sitio_desorden_ensamble

_átomo_sitio_desorden_grupo

```
S1M S 0.13517(17) 0.18539(13) 0.03193(5) 0.0286(5) Uani 1 1 d . . .
O1M O 0.1193(5) 0.2208(3) -0.00409(14) 0.0326(13) Uani 1 1 d . . .
O2M O 0.1551(5) 0.0681(3) 0.03330(13) 0.0331(13) Uani 1 1 d . . .
O3M O 0.0151(5) 0.2217(4) 0.05453(14) 0.0368(13) Uani 1 1 d . . .
C4M C 0.3036(8) 0.2420(6) 0.0475(2) 0.0355(19) Uani 1 1 d . . .
H4M1 H 0.3855 0.2197 0.0329 0.053 Uiso 1 1 calc R . .
H4M2 H 0.3212 0.2181 0.0708 0.053 Uiso 1 1 calc R . .
H4M3 H 0.2959 0.3189 0.0471 0.053 Uiso 1 1 calc R . .
C11 Cl 0.26158(17) 0.18137(12) 0.34133(5) 0.0325(5) Uani 1 1 d . . .
C12 Cl 0.75698(19) 0.16766(13) 0.26161(5) 0.0366(6) Uani 1 1 d . . .
N1 N 0.6277(6) -0.2419(4) 0.34903(16) 0.0276(14) Uani 1 1 d . . .
H1 H 0.5932 -0.3064 0.3484 0.033 Uiso 1 1 calc R . .
N2 N 0.7505(5) -0.2150(4) 0.36663(16) 0.0286(15) Uani 1 1 d . . .
C3 C 0.7635(7) -0.1082(5) 0.36163(19) 0.0265(17) Uani 1 1 d . . .
C4 C 0.6453(7) -0.0708(5) 0.34039(18) 0.0211(16) Uani 1 1 d . . .
C5 C 0.5616(7) -0.1594(5) 0.3322(2) 0.0277(18) Uani 1 1 d . . .
H5 H 0.4770 -0.1623 0.3181 0.033 Uiso 1 1 calc R . .
C6 C 0.8878(7) -0.0454(5) 0.3760(2) 0.0269(17) Uani 1 1 d . . .
O7 O 0.9037(5) 0.0506(3) 0.36722(14) 0.0368(13) Uani 1 1 d . . .
N8 N 0.9821(6) -0.0939(4) 0.39821(15) 0.0267(14) Uani 1 1 d . . .
H8 H 0.9626 -0.1584 0.4048 0.032 Uiso 1 1 calc R . .
C9 C 1.1147(7) -0.0417(5) 0.41139(19) 0.0253(17) Uani 1 1 d . . .
H9 H 1.1272 0.0261 0.3987 0.030 Uiso 1 1 calc R . .
C10 C 1.1019(8) -0.0148(5) 0.4502(2) 0.0330(18) Uani 1 1 d . . .
H10A H 1.0156 0.0315 0.4540 0.040 Uiso 1 1 calc R . .
H10B H 1.0866 -0.0804 0.4633 0.040 Uiso 1 1 calc R . .
C11 C 1.2429(7) 0.0412(5) 0.4630(2) 0.0349(19) Uani 1 1 d . . .
H11A H 1.2533 0.1102 0.4515 0.042 Uiso 1 1 calc R . .
```

5

H11B H 1.2355 0.0538 0.4878 0.042 Uiso 1 1 calc R . . .
N12 N 1.3784(6) -0.0279(4) 0.45532(16) 0.0258(14) Uani 1 1 d . . .
H12A H 1.4618 0.0069 0.4623 0.031 Uiso 1 1 calc R . . .
H12B H 1.3716 -0.0892 0.4676 0.031 Uiso 1 1 calc R . . .
C13 C 1.3929(7) -0.0546(6) 0.4181(2) 0.0314(18) Uani 1 1 d . . .
H13A H 1.4790 -0.1013 0.4147 0.038 Uiso 1 1 calc R . . .
H13B H 1.4098 0.0107 0.4049 0.038 Uiso 1 1 calc R . . .
C14 C 1.2538(7) -0.1097(6) 0.4049(2) 0.0356(19) Uani 1 1 d . . .
H14A H 1.2425 -0.1785 0.4165 0.043 Uiso 1 1 calc R . . .
H14B H 1.2639 -0.1231 0.3802 0.043 Uiso 1 1 calc R . . .
N15 N 0.6215(5) 0.0371(4) 0.33108(16) 0.0256(14) Uani 1 1 d . . .
H15 H 0.6768 0.0852 0.3408 0.031 Uiso 1 1 calc R . . .
C16 C 0.5183(7) 0.0697(5) 0.30805(18) 0.0213(15) Uani 1 1 d . . .
O17 O 0.4336(5) 0.0082(3) 0.29260(13) 0.0309(12) Uani 1 1 d . . .
C18 C 0.5120(6) 0.1890(5) 0.30170(17) 0.0195(15) Uani 1 1 d . . .
C19 C 0.3923(7) 0.2486(5) 0.31620(19) 0.0252(16) Uani 1 1 d . . .
C20 C 0.3785(7) 0.3569(5) 0.30904(19) 0.0267(17) Uani 1 1 d . . .
H20 H 0.2991 0.3957 0.3185 0.032 Uiso 1 1 calc R . . .
C21 C 0.4814(7) 0.4078(5) 0.28805(19) 0.0270(17) Uani 1 1 d . . .
H21 H 0.4708 0.4808 0.2834 0.032 Uiso 1 1 calc R . . .
C22 C 0.6005(7) 0.3518(5) 0.27375(19) 0.0294(18) Uani 1 1 d . . .
H22 H 0.6702 0.3865 0.2597 0.035 Uiso 1 1 calc R . . .
C23 C 0.6142(7) 0.2425(5) 0.2807(2) 0.0286(17) Uani 1 1 d . . .

; O

(c) tiene parámetros de la celosía del cristal en 93 K $a=8.90(10)$, $b=12.44(10)$, $c=38.49(4)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$; o

(d) tiene una estructura de cristal que pertenece a un grupo de espacio orto-rómbico, tal como $Pbca$ (# 61).

6. Una sal de adición de ácido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual es amorfa.

7. Una sal de adición de ácido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual es anhidra.

8. Una sal sustancialmente cristalina de ácido metansulfónico de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X caracterizado por la presencia de picos mayores en los ángulos de difracción (2θ) y espacios interplanares (d) estipulados a continuación:

$2\theta/^\circ$	d/Å
16.60	5.34
18.30	4.85
18.45	4.81

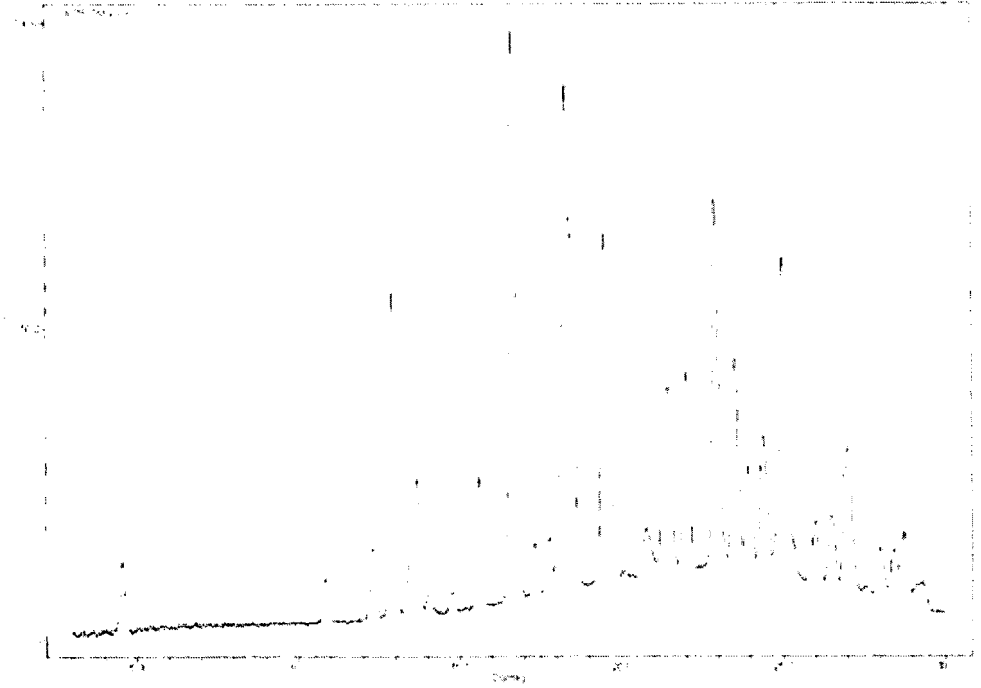
19.45	4.56
22.90	3.88

2 θ /°	d/Å
12.80	6.91
21.40	4.15
22.00	4.04
23.50	3.78
25.00	3.56

2 θ /°	d/Å	I
4.55	19.41	12
10.80	8.19	9
12.25	7.22	15
12.80	6.91	56
13.40	6.60	12
13.55	6.53	26
14.00	6.32	7
14.75	6.00	8
15.50	5.71	25
16.60	5.34	100
17.30	5.12	15
17.75	4.99	16
18.30	4.85	90
18.45	4.81	65
19.45	4.56	65
20.80	4.27	18

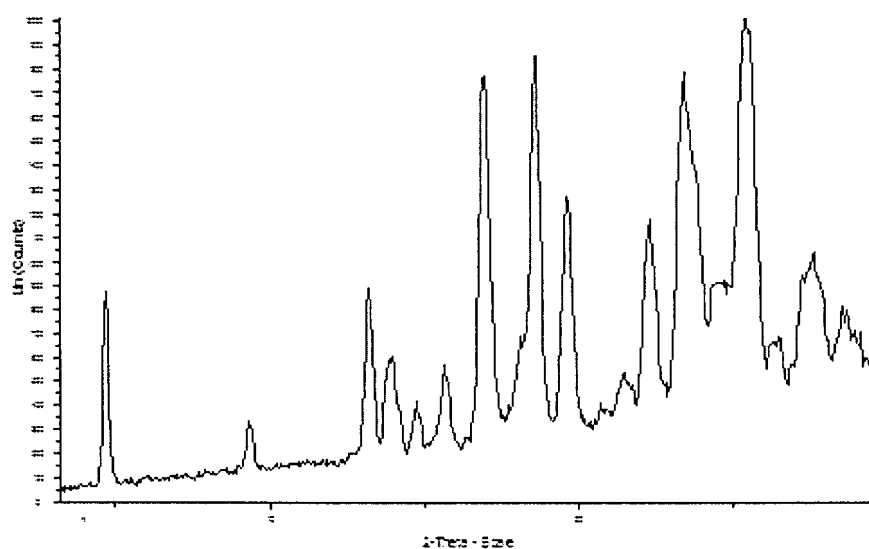
21.40	4.15	40
22.00	4.04	42
22.90	3.88	71
23.50	3.78	45
23.90	3.72	27
24.40	3.65	32
25.00	3.56	61
26.00	3.43	18
26.50	3.36	20
27.00	3.30	30
28.00	3.18	14
28.40	3.14	14
28.70	3.11	17

9. Una sal sustancialmente cristalina de ácido metansulfónico de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 11, la cual exhibe picos en los mismos ángulos de difracción que aquéllos del patrón de difracción en polvo de rayos-X, y de preferencia en donde los picos tienen la misma intensidad relativa que se muestra a continuación:



10. Una sal sustancialmente cristalina de ácido metansulfónico de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 9, la cual tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se reclama en la reivindicación 9.

11. Una sal sustancialmente cristalina de ácido acético de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico, la cual tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que exhibe picos en los mismos ángulos de difracción que aquéllos del patrón de difracción en polvo de rayos-X mostrado a continuación:



12. Una sal de ácido acético sustancialmente cristalina de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 11, en donde los picos tienen la misma intensidad relativa que los picos de reivindicación 11.

13. Una sal de ácido acético sustancialmente cristalina de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 12, la cual tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la reivindicación 11.

14. Una sal de mesilato de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual es anhidra y exhibe un pico endotérmico a 379-380°C, por ejemplo a 379.8°C, cuando se somete a calorimetría de exploración diferencial.

15. Una sal de ácido acético de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual es anhidra y exhibe picos exotérmicos a 231-

232°C (por ejemplo 232.50°C) y 292-293°C (por ejemplo 292.88°C) cuando se somete a calorimetría de exploración diferencial.

16. Una sal de adición de ácido sustancialmente cristalina (por ejemplo, una sal de mesilato o acetato, como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores) de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico, la cual contiene una sola forma cristalina de la sal de adición de ácido, y no más del 5 por ciento en peso de cualesquiera otras formas cristalinas de la sal de adición de ácido.

17. Una sal de adición de ácido sustancialmente cristalina, en donde la única forma cristalina está acompañada por menos del 4 por ciento, o menos del 3 por ciento, o menos del 2 por ciento de otras formas cristalinas, y en particular contiene menos o igual a el 1 por ciento en peso de otras formas cristalinas.

18. Una sal de adición de ácido de acuerdo con las reivindicaciones 1 – 5 y 7 – 17, la cual es sustancialmente cristalina, y en donde los cristales de las sales de adición de ácido (por ejemplo, las sales de metan-sulfonato o acetato) de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico, son cristales que contienen menos del 10 por ciento en peso de solvente residual (por ejemplo, agua o un solvente orgánico), por ejemplo, menos del 5 por ciento de solvente residual, por ejemplo, menos del 4 por ciento, o menos del 3 por ciento, o menos del 2 por ciento, o menos del 1 por ciento, o menos del 0.5 por ciento de solvente.

19. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la única forma cristalina está acompañada por menos del 0.9 por ciento, o menos del 0.8 por ciento, o menos del 0.7 por ciento, o menos del 0.6 por ciento, o menos del 0.5 por ciento, o menos del 0.4 por ciento, o menos del 0.3 por ciento, o menos del 0.2 por ciento, o menos del 0.1 por ciento, o menos del 0.05 por ciento, o menos del 0.01 por ciento en peso de otras formas cristalinas, por ejemplo, el 0 por ciento en peso de otras formas cristalinas.

20. Una sal de ácido metansulfónico de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 4 – 10 y 14 y 16 – 19, que exhibe un espectro infrarrojo, cuando se analiza empleando el método de disco de KBr, que contiene picos característicos en 3233, 3002, 2829, 1679, 1632, 1560, 1430, 1198, 1037, 909, y 784 cm⁻¹, en donde la sal es de preferencia sustancialmente cristalina.

21. Una sal de ácido metansulfónico de la sal de mesilato de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 4 – 10 y 14 y 16 – 20, la cual es cristalina y se caracteriza por cualquiera o más (o cualquier combinación) o todos los siguientes parámetros, es decir, que la sal:

(a) tiene una estructura de cristal como se estipula a continuación

S1M S 0.13517(17) 0.18539(13) 0.03193(5) 0.0286(5) Uani 1 1 d . . .
 O1M O 0.1193(5) 0.2208(3) -0.00409(14) 0.0326(13) Uani 1 1 d . . .
 O2M O 0.1551(5) 0.0681(3) 0.03330(13) 0.0331(13) Uani 1 1 d . . .
 O3M O 0.0151(5) 0.2217(4) 0.05453(14) 0.0368(13) Uani 1 1 d . . .
 C4M C 0.3036(8) 0.2420(6) 0.0475(2) 0.0355(19) Uani 1 1 d . . .
 H4M1 H 0.3855 0.2197 0.0329 0.053 Uiso 1 1 calc R . .
 H4M2 H 0.3212 0.2181 0.0708 0.053 Uiso 1 1 calc R . .
 H4M3 H 0.2959 0.3189 0.0471 0.053 Uiso 1 1 calc R . .
 Cl1 Cl 0.26158(17) 0.18137(12) 0.34133(5) 0.0325(5) Uani 1 1 d . . .
 Cl2 Cl 0.75698(19) 0.16766(13) 0.26161(5) 0.0366(6) Uani 1 1 d . . .
 N1 N 0.6277(6) -0.2419(4) 0.34903(16) 0.0276(14) Uani 1 1 d . . .
 H1 H 0.5932 -0.3064 0.3484 0.033 Uiso 1 1 calc R . .
 N2 N 0.7505(5) -0.2150(4) 0.36663(16) 0.0286(15) Uani 1 1 d . . .
 C3 C 0.7635(7) -0.1082(5) 0.36163(19) 0.0265(17) Uani 1 1 d . . .
 C4 C 0.6453(7) -0.0708(5) 0.34039(18) 0.0211(16) Uani 1 1 d . . .
 C5 C 0.5616(7) -0.1594(5) 0.3322(2) 0.0277(18) Uani 1 1 d . . .
 H5 H 0.4770 -0.1623 0.3181 0.033 Uiso 1 1 calc R . .
 C6 C 0.8878(7) -0.0454(5) 0.3760(2) 0.0269(17) Uani 1 1 d . . .
 O7 O 0.9037(5) 0.0506(3) 0.36722(14) 0.0368(13) Uani 1 1 d . . .
 N8 N 0.9821(6) -0.0939(4) 0.39821(15) 0.0267(14) Uani 1 1 d . . .
 H8 H 0.9626 -0.1584 0.4048 0.032 Uiso 1 1 calc R . .
 C9 C 1.1147(7) -0.0417(5) 0.41139(19) 0.0253(17) Uani 1 1 d . . .
 H9 H 1.1272 0.0261 0.3987 0.030 Uiso 1 1 calc R . .
 C10 C 1.1019(8) -0.0148(5) 0.4502(2) 0.0330(18) Uani 1 1 d . . .
 H10A H 1.0156 0.0315 0.4540 0.040 Uiso 1 1 calc R . .
 H10B H 1.0866 -0.0804 0.4633 0.040 Uiso 1 1 calc R . .
 C11 C 1.2429(7) 0.0412(5) 0.4630(2) 0.0349(19) Uani 1 1 d . . .
 H11A H 1.2533 0.1102 0.4515 0.042 Uiso 1 1 calc R . .
 H11B H 1.2355 0.0538 0.4878 0.042 Uiso 1 1 calc R . .
 N12 N 1.3784(6) -0.0279(4) 0.45532(16) 0.0258(14) Uani 1 1 d . . .
 H12A H 1.4618 0.0069 0.4623 0.031 Uiso 1 1 calc R . .
 H12B H 1.3716 -0.0892 0.4676 0.031 Uiso 1 1 calc R . .
 C13 C 1.3929(7) -0.0546(6) 0.4181(2) 0.0314(18) Uani 1 1 d . . .
 H13A H 1.4790 -0.1013 0.4147 0.038 Uiso 1 1 calc R . .
 H13B H 1.4098 0.0107 0.4049 0.038 Uiso 1 1 calc R . .
 C14 C 1.2538(7) -0.1097(6) 0.4049(2) 0.0356(19) Uani 1 1 d . . .
 H14A H 1.2425 -0.1785 0.4165 0.043 Uiso 1 1 calc R . .
 H14B H 1.2639 -0.1231 0.3802 0.043 Uiso 1 1 calc R . .
 N15 N 0.6215(5) 0.0371(4) 0.33108(16) 0.0256(14) Uani 1 1 d . . .
 H15 H 0.6768 0.0852 0.3408 0.031 Uiso 1 1 calc R . .

C16 C 0.5183(7) 0.0697(5) 0.30805(18) 0.0213(15) Uani 1 1 d . . .
O17 O 0.4336(5) 0.0082(3) 0.29260(13) 0.0309(12) Uani 1 1 d . . .
C18 C 0.5120(6) 0.1890(5) 0.30170(17) 0.0195(15) Uani 1 1 d . . .
C19 C 0.3923(7) 0.2486(5) 0.31620(19) 0.0252(16) Uani 1 1 d . . .
C20 C 0.3785(7) 0.3569(5) 0.30904(19) 0.0267(17) Uani 1 1 d . . .
H20 H 0.2991 0.3957 0.3185 0.032 Uiso 1 1 calc R . .
C21 C 0.4814(7) 0.4078(5) 0.28805(19) 0.0270(17) Uani 1 1 d . . .
H21 H 0.4708 0.4808 0.2834 0.032 Uiso 1 1 calc R . .
C22 C 0.6005(7) 0.3518(5) 0.27375(19) 0.0294(18) Uani 1 1 d . . .
H22 H 0.6702 0.3865 0.2597 0.035 Uiso 1 1 calc R . .
C23 C 0.6142(7) 0.2425(5) 0.2807(2) 0.0286(17) Uani 1 1 d . . .

; o

(c) tiene parámetros de celosía de cristal en 93 K $a=8.90(10)$, $b=12.44(10)$, $c=38.49(4)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$; o

(d) tiene una estructura de cristal que pertenece a un grupo de espacio orto-rómbico, tal como $Pbca$ (# 61); y/o

(e) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X caracterizado por la presencia de picos mayores en los ángulos de difracción (2θ) y espacios interplanares (d) estipulados a continuación:

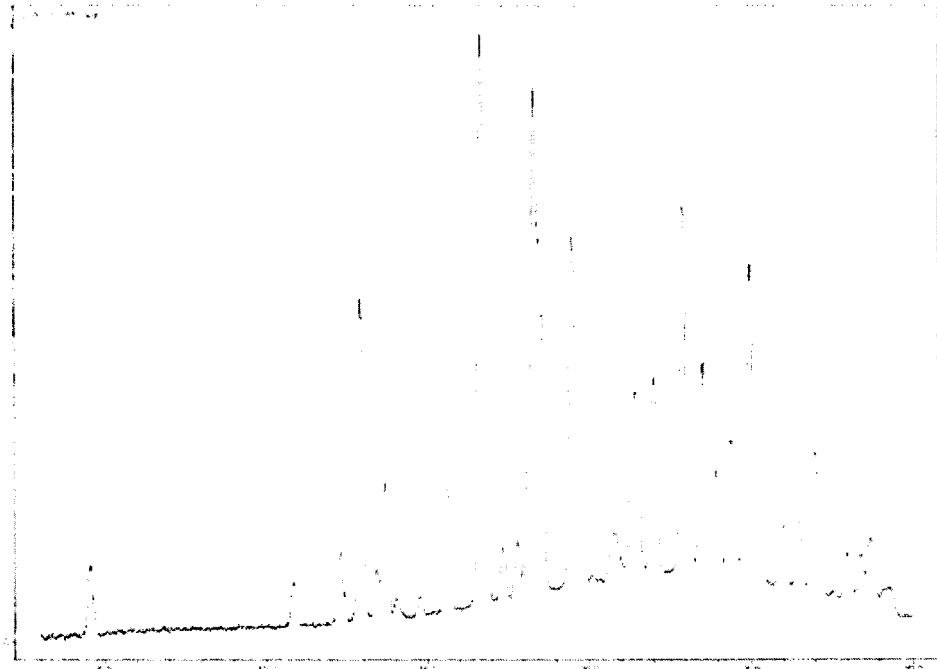
$2\theta/^\circ$	$d/\text{\AA}$
16.60	5.34
18.30	4.85
18.45	4.81
19.45	4.56
22.90	3.88

$2\theta/^\circ$	$d/\text{\AA}$
12.80	6.91
21.40	4.15
22.00	4.04
23.50	3.78
25.00	3.56

$2\theta/^{\circ}$	$d/\text{\AA}$	I
4.55	19.41	12
10.80	8.19	9
12.25	7.22	15
12.80	6.91	56
13.40	6.60	12
13.55	6.53	26
14.00	6.32	7
14.75	6.00	8
15.50	5.71	25
16.60	5.34	100
17.30	5.12	15
17.75	4.99	16
18.30	4.85	90
18.45	4.81	65
19.45	4.56	65
20.80	4.27	18
21.40	4.15	40
22.00	4.04	42
22.90	3.88	71
23.50	3.78	45
23.90	3.72	27
24.40	3.65	32
25.00	3.56	61
26.00	3.43	18
26.50	3.36	20
27.00	3.30	30
28.00	3.18	14

28.40	3.14	14
28.70	3.11	17

(f) exhibe picos en los mismos ángulos de difracción que aquéllos del patrón de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la siguiente figura, y opcionalmente, en donde los picos tienen la misma intensidad relativa que los picos de dicha figura



; y/o

(g) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la anterior; y/o

(h) es anhidra y exhibe un pico endotérmico a 379-380°C, por ejemplo a 379.8°C, cuando se somete a calorimetría de exploración diferencial; y/o

(i) exhibe un espectro infrarrojo, cuando se analiza empleando el método de disco de KBr, que contiene picos característicos en 3233, 3002, 2829, 1679, 1632, 1560, 1430, 1198, 1037, 909, y 784 cm^{-1} .

22. Un método para la preparación de una sal de adición de ácido de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 21, cuyo método comprende formar una solución de la base libre de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico en un solvente o una mezcla de solventes, y tratar la solución con un ácido para formar un precipitado de la sal de adición de ácido.

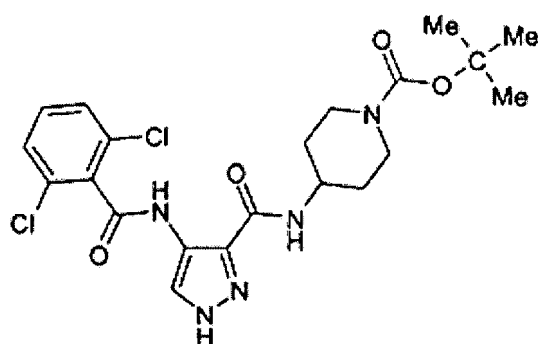
23. Un método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la sal de adición de ácido es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

24. Un método para preparar una sal de adición de ácido de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico como se

define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, cuyo método comprende disolver la base libre de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico en un solvente que comprende un ácido volátil y opcionalmente un co-solvente, para formar de esta manera una solución de la sal de adición de ácido con el ácido volátil, y luego concentrar y evaporar la solución para aislar la sal.

25. Un método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la sal de adición de ácido es la sal formada con ácido acético.

26. Un método para formar una sal de adición de ácido de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, cuyo método comprende tratar un compuesto de la fórmula (X):



(X)

con un ácido orgánico o inorgánico como se define en la presente, diferente de ácido clorhídrico, en un solvente orgánico, para remover el grupo terbutiloxi-carbonilo y formar una sal de adición de ácido de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico con el ácido orgánico o inorgánico, y opcionalmente después aislar la sal de adición de ácido así formada, y recrystalizar la sal de adición de ácido para dar una forma cristalina, por ejemplo, una forma cristalina de una sal de adición de ácido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

27. Una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa que contiene una sal de adición de ácido de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en una concentración mayor a 15 miligramos/mililitro, típicamente mayor a 20 miligramos/mililitro, de preferencia mayor a 25 miligramos/mililitro, y de una manera muy preferible mayor a 30 miligramos/mililitro.

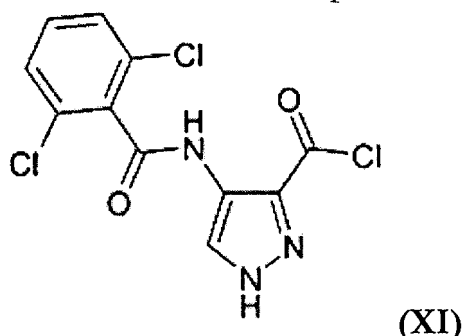
28. Una solución acuosa de una sal de adición de ácido de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde la solución acuosa tiene un pH de 2 a 12, por ejemplo de 2 a 9, y más particularmente de 4 a 7.

29. Una solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 28, la cual

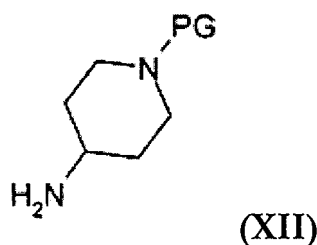
tiene el pH regulado.

30. Una solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la sal de adición de ácido es una sal formada con ácido metansulfónico, y el regulador del pH es un regulador formado a partir de ácido acético y acetato de sodio, por ejemplo en una solución a un pH de aproximadamente 4.6.

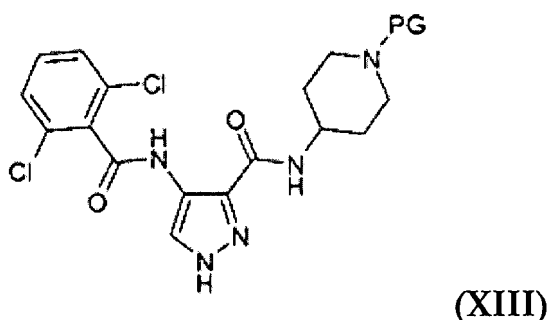
31. Un proceso para la preparación de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico o una sal de la misma, cuyo proceso comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (XI):



con un compuesto de la fórmula (XII):



en donde PG es un grupo protector de amina, en un solvente orgánico, en la presencia de una base que no interfiera, tal como trietil-amina, para dar un compuesto de la fórmula (XIII):



y posteriormente remover el grupo protector PG para dar la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico o la sal de la misma; y opcionalmente recrystallizar la sal para dar una forma cristalina, por ejemplo, una forma cristalina de una sal de adición de ácido como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5 y 7 – 21 y 27.

32. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el grupo protector PG es terbutiloxi-carbonilo, y la remoción del grupo protector se efectúa con un ácido.

33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el ácido

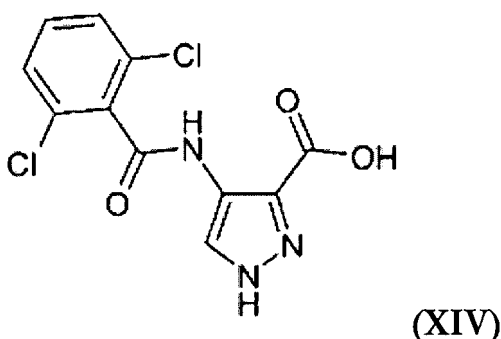
es un ácido como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, y 3.

34. Un método para preparar un intermediario químico de la fórmula (XIII), mediante la reacción del compuesto de la fórmula (XI) con el compuesto de la fórmula (XII) como se define en la reivindicación 32.

35. Un intermediario químico novedoso de la fórmula (XI), como se define en la reivindicación 32.

36. Un proceso para la preparación de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico o una sal de la misma, cuyo proceso comprende:

(i) tratar un compuesto de la fórmula (XIV):



con cloruro de tionilo en un solvente orgánico no prótico, opcionalmente con calentamiento;

(ii) hacer reaccionar el producto del paso (i) con un compuesto de la fórmula (XII) en la presencia de una base que no interfiera, tal como trietilamina, opcionalmente con calentamiento, para dar un compuesto de la fórmula (XIII); y

(iii) remover el grupo protector PG del compuesto de la fórmula (XIII), para dar la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico o una sal de la misma; y opcionalmente,

(iv) recrystalizar la sal para dar una forma cristalina, por ejemplo una forma cristalina como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5 y 7 – 21.

37. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 36, en donde, en el paso (i), la reacción con cloruro de tionilo se lleva a cabo con calentamiento, a una temperatura en el intervalo de 80°C a 100°C.

38. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 36 o con la reivindicación 37, en donde el solvente en el que se lleva a cabo el paso (i) es un solvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno.

39. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, en donde el paso (ii) se lleva a cabo con calentamiento a una temperatura de hasta 55°C, más típicamente hasta 50°C, por ejemplo a una temperatura en el intervalo de 45°C a 50°C.

40. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, en donde, en el paso (ii), la reacción se lleva a cabo en tetrahidrofurano.

41. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 40, en donde, en el paso (iii), el grupo protector es uno que se puede remover mediante el tratamiento con un ácido, seleccionándose el ácido para dar lugar a una sal deseada de la piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico.

42. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el grupo protector es un grupo terbutiloxi-carbonilo.

43. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 41 o con la reivindicación 42, en donde el ácido es un ácido como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 6, y 7.

44. Una composición farmacéutica, la cual comprende una sal de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.