

P-2016/11162

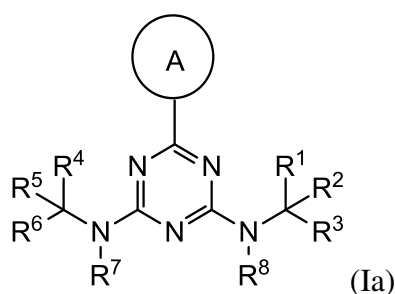
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **16-025.059**
Solicitud de patente a nombre de **AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad **AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **13078** notificado por fijación en lista el 6 de septiembre de 2017, relacionado con concepto técnico de fondo, 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 nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 22 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.
2. **Claridad de la solicitud**
 - 2.1 Respecto al requerimiento del señor examinador solicitando una modificación al título de la presente solicitud, se solicita amablemente que dicho título sea reemplazado por: “INHIBIDORES IDH DE [1,3,5] Triazina-2,4-diamina Y COMPOSICIONES DE LAS MISMAS”.
 - 2.2 Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 1, 4, 7 y 8.
 - 2.3 Se ha modificado la antigua reivindicación 2 (nueva reivindicación 1) para describir entre otros un compuesto de fórmula (Ia)



en donde el anillo A se selecciona de fenil, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, en donde el anillo A está sustituido o no sustituido por hasta dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -alquilo C₁-C₄, -haloalquilo C₁-C₄, -hidroxialquilo C₁-C₄, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂ y ciclopropilo sustituido o no sustituido por OH. El sustento para dicha modificación se puede encontrar en el capítulo descriptivo, por ejemplo, en la Página 50, párrafo 4, describiendo una realización preferida para el grupo A en la fórmula Ia.

La expresión “R¹ y R³ opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O)” y la expresión “R⁴ y R⁶ opcionalmente se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O)” han sido eliminadas de la antigua reivindicación 2 (nueva reivindicación 1).

El término “opcionalmente sustituido” para carbociclilo y heterociclilo opcionalmente formado por R¹ y R² o por R⁴ y R⁵ ha sido reemplazado por la expresión “cualquiera de los cuales está sustituido o no sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, =O, OH, arilo, heteroarilo, -SO₂ alquilo C₁-C₄, -CO₂ alquilo C₁-C₄, -C(O)arilo, y -C(O)alquilo C₁-C₄”. El sustento para dicha modificación se encuentra en el capítulo descriptivo, por ejemplo, en la Página 47, párrafo 3 y 48, párrafo 1.

Los términos “heteroarilo” y “arilo” han sido eliminados de los posibles anillos formados por R⁴ y R⁵.

Las definiciones para R 2 y R5 han sido modificadas para incluir solamente: -(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)-C(O)-NH₂, -(alqueno o alquino C₂-C₆), (alqueno C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-C(O)-(alqueno C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), (alqueno C₀-C₆)-Q, -(alqueno C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), en donde:

Las definiciones de R7 y R8 han sido modificadas al hidrógeno.

La definición de Q se ha modificado para carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales es sustituido o no sustituido con uno o dos halógenos, en donde...

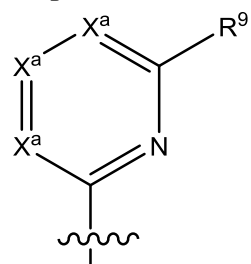
Las definiciones para los radicales tales como “alquilo”, “arilo”, etc. Se han modificado. El sustento para dicha modificación se encuentra en el capítulo descriptivo, por ejemplo, en páginas 9-11.

Las reivindicaciones han sido modificadas para eliminar las condiciones innecesarias de acuerdo con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio.

- 2.4** La antigua reivindicación 3 (nueva reivindicación 2) se modificó de acuerdo con la nueva reivindicación 1 eliminando la posibilidad que R¹ y R³ o R⁴ y R⁶ formen C(=O) y especificar los sustituyentes en los anillos de carbociclilo y heterociclilo opcionalmente formados por R¹. y R² o por R⁴ y R⁵.

Adicionalmente, los residuos específicos que fueron eliminados de la reivindicación 1 también lo fueron de la reivindicación 2, la cual depende de la reivindicación 1.

- 2.5** La reivindicación 5 (nueva reivindicación 3) ha sido modificada para depender de las reivindicaciones 1 y 2. La reivindicación 3 se modificó para describir un compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en donde el anillo A es:



X^a es N o C- R^{9a} , siempre que cuando un X^a es N, entonces los otros dos X^a son ambos C- R^{9a} ;

R^9 es halo, -alquilo C₁-C₄ o, -haloalquilo C₁-C₄;

cada R^{9a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, -alquilo C₁-C₄ y, -haloalquilo C₁-C₄.

El sustento para dicha modificación se encuentra en la solicitud PCT, por ejemplo, en la Página 1 que describe una realización preferida para A.

- 2.6 La reivindicación 4 se modificó para especificar que el anillo A es piridinilo, que es sustituido o no sustituido con halo o - haloalquilo C₁-C₄. El sustento para dicha modificación se encuentra en la Solicitud PCT, por ejemplo, en la Página 55, que especifica que “en algunas modalidades, el anillo A es piridinilo opcionalmente sustituido con halo, o - haloalquilo C₁-C₄”.
- 2.7 La reivindicación 5 se ha modificado para además especificar el número de átomos y los sustituyentes para los anillos carbociclilo y heterociclilo que pueden ser formados por R^4 y R^5 .
- 2.8 La reivindicación 6 ha sido adicionada describiendo anillos carbocíclicos y heterocíclicos específicos formados por R^1 y R^2 y por R^4 y R^5 tomados en conjunto. El sustento para dichos grupos descritos en la reivindicación 6 se encuentran en el capítulo descriptivo, por ejemplo, Páginas 57-59.
- 2.9 La antigua reivindicación 10 (nueva reivindicación 8) ha sido modificada para depender de la reivindicación 7 y además especifica que R^3 y R^6 son ambos hidrógenos.
- 2.10 La reivindicación 9 ha sido adicionada para describir un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^3 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y R^2 y R^5 son cada uno independientemente –(alquilenilo C₀-C₆)-Q. El sustento para dicha modificación se encuentra en la descripción, por ejemplo, en la Página 59 que describe “En algunas modalidades, R^1 , R^3 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄, y -CN; y R^2 y R^5 son cada uno independientemente –(alquilo C₁-C₆) y –(alquilenilo C₀-C₆)-Q”.
- 2.11 Se adicionó la reivindicación 10 para especificar que Q es ciclopropilo. El sustento para dicha modificación se encuentra en el capítulo descriptivo, por ejemplo, en la Página 59 que describe “En algunas modalidades, Q es ciclopropilo”.
- 2.12 Las especies de las reivindicaciones 12-14 y 19 se han adicionado. Los compuestos de estas especies se seleccionan de la Tabla de la reivindicación 11.
- 2.13 Las reivindicaciones se han reenumerado y las dependencias se han actualizado de acuerdo con las modificaciones realizadas.

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, novedad y unidad de invención realizado por el señor examinador en su concepto técnico.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 22 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

3. Pago de tasas

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que se adjunta tasa por 4 reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene mayor número de cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto pero más limitado.

Por otra parte, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 del 2016.

4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el señor examinador en su concepto técnico.

Las reivindicaciones 1, 2, 5 y 7 han sido rechazadas por carencia de claridad y concisión como sigue:

- Las reivindicaciones han sido rechazadas por usar los términos “Arilo monocíclico”, “heteroarilo monocíclico”, “carbociclilo” y “heterociclilo”, que son supuestamente demasiado generales. La solicitante ha modificado las reivindicaciones 1, 3, 5 y 9 para incluir la definición de todos los radicales tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo, etc. Las definiciones incluyen el número de átomos y anillos posibles para los restos cíclicos y el número de heteroátomos para el heteroarilo y restos de heterociclilo. La solicitante sostiene que las reivindicaciones modificadas definen claramente los compuestos para los que se solicita protección y solicita respetuosamente el retiro del rechazo.
- Las reivindicaciones han sido rechazadas por presuntamente carecer de claridad debido al uso de los términos “opcionalmente sustituido”, “opcionalmente tomados juntos” y “opcionalmente reemplazados”. Amablemente se informa a este Despacho que el término “opcionalmente sustituido” se ha reemplazado por “no sustituido o sustituido”; el término “opcionalmente tomados juntos” ha sido reemplazado por “pueden tomarse juntos” y el término “opcionalmente reemplazados” ha sido reemplazado por “puede ser reemplazado”.
- Las reivindicaciones han sido rechazadas por referirse a sales e hidratos, que supuestamente carecen de soporte en la descripción. La solicitante respetuosamente desea manifestar su desacuerdo con dicha objeción. Las páginas 127-128 de la Solicitud PCT describen el alcance de la invención abarcando no solo los compuestos en sí mismos sino también sus sales e hidratos, y proporciona ejemplos extensos de sales farmacéuticamente aceptables y formas en las que podrían formarse. Los métodos para convertir un compuesto en su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable son bien conocidos en la técnica, y un experto en la materia no tendrá dificultades para visualizar y preparar las sales o hidratos farmacéuticamente aceptables descritos por la invención, que se espera que compartan las mismas propiedades inhibitorias IDH1 e IDH2 como los compuestos originales.

- Las reivindicaciones han sido rechazadas debido a la presencia de las cláusulas i-xiii en la Reivindicación 1 y i-ix en la Reivindicación 2, que presuntamente definen la invención en términos negativos en lugar de positivos. La reivindicación 1 se ha eliminado y la reivindicación 2 (renumerada como reivindicación 1) se ha modificado para eliminar algunas de las condiciones. La solicitante sostiene que las salvedades restantes i-vi son claras y que una persona versada en la materia no tendría dificultades para visualizar los límites de la invención reclamada.
- La reivindicación 7 ha sido rechazada por falta de claridad debido a la mención del anillo “A” cuando la estructura no tiene un anillo A. La reivindicación 7 ha sido cancelada, haciendo que el rechazo sea retirado.
- Las reivindicaciones han sido rechazadas por falta de claridad debido a un número supuestamente excesivo de reivindicaciones independientes con características superpuestas. Únicamente con el fin de agilizar el proceso de la presente solicitud, las reivindicaciones se han modificado a una única reivindicación independiente 1.
- Las reivindicaciones han sido rechazadas por supuestamente falta de concisión debido a la inclusión en la definición de grupos tales como A, R1, R2, etc. de grupos funcionales que supuestamente no están sustentados por la descripción.

La solicitante ha modificado la reivindicación 1 para describir los anillos arilo y heteroarilo exactos para el anillo A y para enumerar los sustituyentes específicos para el anillo A.

Los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se han modificado para representar generalizaciones modestas de los compuestos ejemplificados en la memoria descriptiva.

Los sustituyentes R⁷ y R⁸ se han modificado a H.

X ha sido modificado a N.

La legislación de patentes colombiana reconoce que el alcance de las reivindicaciones no necesita restringirse únicamente a la materia mostrada en los ejemplos, y se esperaría un cierto nivel de generalización basado en el conocimiento de una persona experta en la materia. La memoria descriptiva proporciona aproximadamente 400 compuestos ejemplares que proporcionan soporte para una gran variedad de realizaciones, y tanto métodos sintéticos generales para la preparación de los compuestos reclamados (véanse las páginas 123-126 de la Solicitud PCT) como ejemplos sintéticos específicos (Ejemplos 1-38). La solicitante sostiene que la amplitud de las realizaciones ejemplificadas junto con los ejemplos experimentales detallados, así como los conocimientos generales en la técnica, permitirían a una persona experta en la técnica visualizar todo el alcance de la invención reclamada sin excesiva experimentación.

5. Descripción

La descripción en la Páginas 2, 134, 135, 138 y 140 de la Solicitud PCT describe la expresión “dependiente de NAPH”. Esta expresión debe modificarse para describir “dependiente de NADPH”, debido a un error tipográfico. El sustento para esta modificación se puede encontrar en la Solicitud PCT, por ejemplo, en la página 2 de la sección de antecedentes y en el Ejemplo 8, en las páginas 358-383. El Ejemplo 8 describe ensayos *in vitro* para monitorizar la depleción de NADPH en la reducción de α -cetoglutarato dependiente de NADPH a ácido 2-hidroxiglutarico. Un experto en la técnica entenderá fácilmente que NAPH es un error tipográfico y, en base al contexto

proporcionado por la descripción, y más específicamente el Ejemplo 8, un experto en la técnica entenderá fácilmente cuál sería la corrección adecuada. Esta modificación no introduce materia nueva y solo sirve para corregir un error tipográfico obvio.

6. Unidad de Invención

Con respecto a lo establecido en la acción oficial y siguiendo las sugerencias del señor examinador, es deseo de la solicitante indicar que la invención se limita al Grupo Inventivo 1 referido en el Oficio que se contesta. Por lo tanto, se ve superada dicha objeción y se cumple con el requisito de patentabilidad.

En relación con la materia excluida del nuevo capítulo reivindicatorio, nos permitimos manifestar que la solicitante se reserva el derecho de presentar una o más divisionales durante el trámite.

7. Novedad

El señor examinador establece que las antiguas reivindicaciones 1 a 7 y 18 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas descritas en el documento CO 14-171.766 (D1). También indica que las antiguas reivindicaciones 1 a 4 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas descritas en el documento *Lee et al. Aust. J. Chem* (D2) y las antiguas reivindicaciones 1 a 3 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas descritas en el documento *Drew et al. Dalton Transactions* (D3).

En este sentido, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 donde se establece que: *“Una invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida....”*.

Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes que hacen parte de la nueva solicitud. En efecto, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, **TODA ELLA**, ha de estar contenida en el “conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial” como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación citada por ese despacho como anterioridad.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: “hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto

del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria” (Ibidem, páginas 53 y 54).

Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

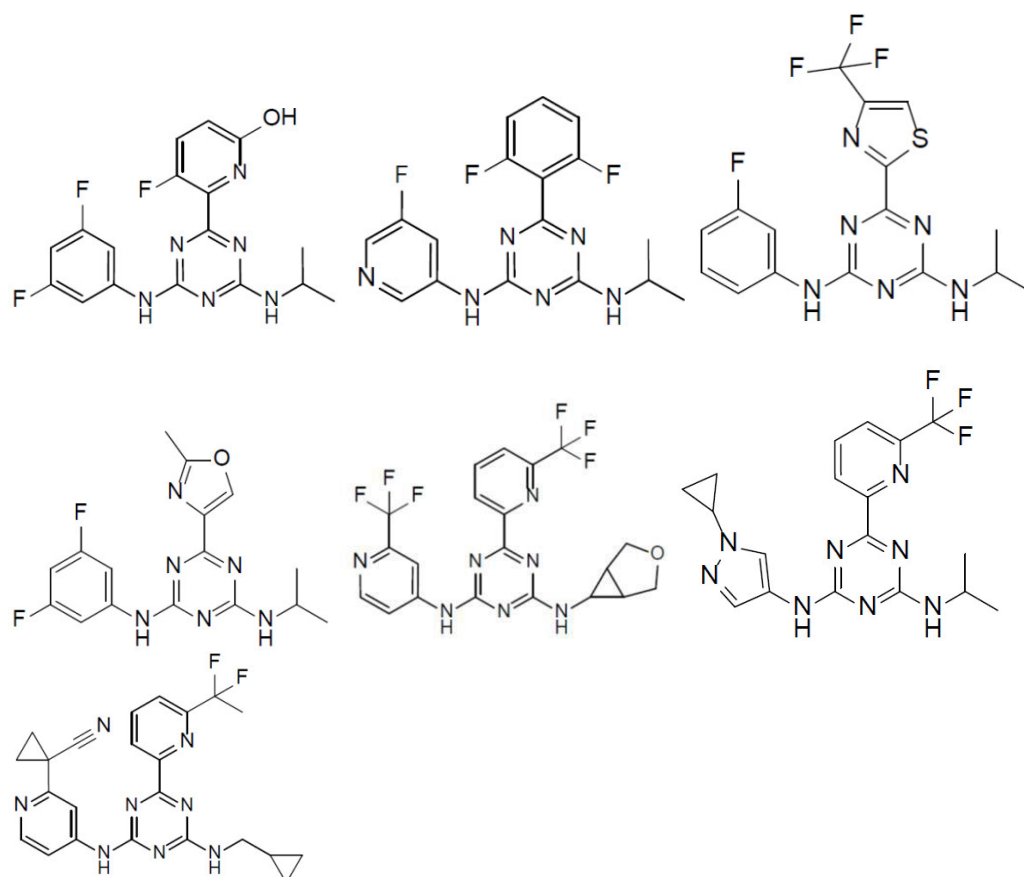
-Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en cada uno de los documentos que se mencionan como anterioridades; y

-Que la invención en cuestión puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede a la luz de las modificaciones realizadas en el nuevo pliego reivindicatorio.

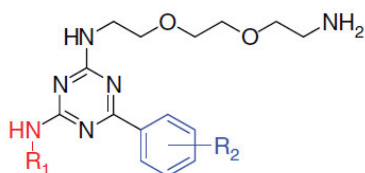
Teniendo en cuenta lo anterior, la solicitante desea manifestar respetuosamente que de acuerdo a las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio en donde se dejó una sola reivindicación independiente se superan las objeciones realizadas ya que **dichas características no se encuentran divulgadas en los documentos citados por el señor examinador**. Además, se presentarán argumentos de novedad para la nueva reivindicación 1 con respecto a los 3 documentos del arte previo citados.

D1 divulga los compuestos citados a continuación:



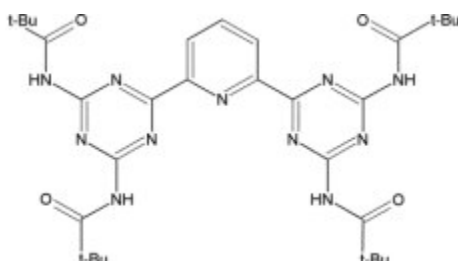
La reivindicación 1 modificada es nueva sobre los compuestos descritos por D1 al menos por la razón de que D1 tiene un anillo de arilo o heteroarilo en la posición correspondiente al anillo formado por R¹ y R² o el anillo formado por R⁴ y R⁵. En contraste, la reivindicación 1 no permite que R¹ y R² o R⁴ y R⁵ se tomen juntos para formar un anillo de arilo o heteroarilo.

D2 divulga el compuesto citado a continuación:



La reivindicación 1 enmendada es nueva sobre los compuestos descritos por D2 al menos por la razón de que ninguno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ puede incorporar o estar sustituido con un grupo NH₂.

D3 divulga el compuesto citado a continuación:



La solicitante sostiene que la reivindicación 1, como se modificó, posee novedad sobre D3 al menos por las razones de que el anillo A no puede ser sustituido por otro anillo aromático y ninguno de R¹, R², R³ o R⁴, R⁵, R⁶ puede tomarse en conjunto para formar un carbonilo

Finalmente, es deseo de la Solicitante indicar que de acuerdo a lo expuesto anteriormente, la materia objeto descrita en las nuevas reivindicaciones son novedosas e inventivas sobre las referencias citadas por el señor examinador ya que **no mencionan cada uno de los elementos reclamados**. En consecuencia, se solicita respetuosamente retirar el rechazo realizado a la presente invención.

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 22, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

8. Conclusiones

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones

que sustenten su objeción con el fin de que nuestro 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-, 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo 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. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos” (El subrayado es nuestro).

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

9. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 22 reivindicaciones.
- Recibo de pago correspondiente a la Tasa de Examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 del 2016.
- Recibo de pago correspondiente a la Tasa por 4 reivindicaciones adicionales.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

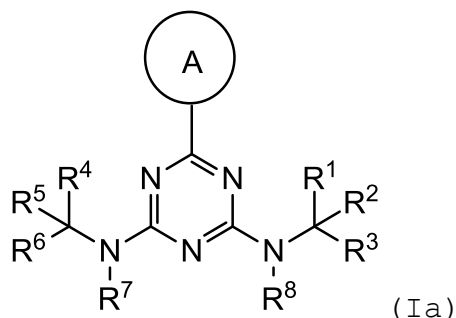
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:



el anillo A se selecciona de fenil, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, en donde el anillo A está sustituido o no sustituido por hasta dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -alquilo C₁-C₄, -haloalquilo C₁-C₄, -hidroxialquilo C₁-C₄, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂ y ciclopropilo sustituido o no sustituido por OH;

R¹, R³, R⁴ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄ y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R¹, R³, R⁴ y R⁶ son cada uno independientemente sustituido o no sustituido por -O-alquilo C₁-C₄;

cada R² y R⁵ se selecciona independientemente de: -(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)-C(O)-NH₂, -(alqueno o alquino C₂-C₆), (alqueno C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-C(O)-(alqueno C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alqueno C₀-C₆)-

$C(O)N(R^6)-(alquilo\ C_1-C_6), (alquilenos\ C_0-C_6)-Q, -(alquilenos\ C_0-C_6)-C(O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está sustituido o no sustituido por uno o más $-OH$, $-O(alquilo\ C_1-C_4)$, o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 puede ser reemplazado por $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H ;

R^7 y R^8 son hidrógeno; y

Q se selecciona de carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está sustituido o no sustituido con uno o dos halógenos; en donde

R^1 y R^2 pueden ser tomados juntos para formar un carbociclilo o un heterociclilo, cualquiera de los cuales está sustituido o no sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CN , $=O$, OH , arilo, heteroarilo, $-SO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-CO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)arilo$, y $-C(O)alquilo\ C_1-C_4$;

R^4 y R^5 pueden ser tomados juntos para formar un carbociclilo o un heterociclilo, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; cualquiera de los cuales está sustituido o no sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CN , $=O$, OH , arilo, heteroarilo, $-SO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-CO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)arilo$, y $-C(O)alquilo\ C_1-C_4$;

en donde:

"alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos totalmente saturada o insaturada que puede ser una cadena recta o cadena ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono;

"haloalquilo" se refiere a un alquilo en el cual uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por halo, e incluye restos alquilo en los cuales todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo;

"alquilenio" se refiere a un alquilo divalente;

"alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada que contiene el número de átomos prescrito y que tiene uno o más enlaces dobles en la que uno de los carbonos de doble enlace puede ser el punto de unión del sustituyente alquenilo;

"alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y se caracteriza por tener uno o más enlaces triples en donde uno de los enlaces triples de carbono puede ser el punto de unión del sustituyente alquinilo;

"arilo" se refiere a fenilo, en donde cada uno de los átomos de carbono puede ser sustituido;

"carbociclilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático de 3-12 miembros, que incluyen sistemas de anillos completamente saturados y sistemas de anillos parcialmente saturados e incluyen restos espirocíclicos en el que cada átomo del anillo en un carbociclilo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes;

"heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros completamente aromático, que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S (o las formas oxidadas tales como N^+-O^- , $S(O)$ y $S(O)_2$);

"heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros completa o parcialmente saturado, que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S (o las formas oxidadas tales como N^+-O^- , $S(O)$ y $S(O)_2$); en donde el heteroátomo puede ser el punto de unión del sustituyente heterocíclico; y en donde

(i) cuando A es fenilo sustituido o no sustituido, entonces (a) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos NH_{Et} , $NH(n\text{-propilo})$, $NH(n\text{-butilo})$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ o $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$;

(ii) cuando A es piridinilo sustituido o no sustituido, entonces (A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHCH_2CH_2OH$ o $NH\text{-ciclohexilo}$, y (B) cuando $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ es $NHC(CH_3)_3$, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NH-CH_2CH_3$;

(iii) cuando A es un heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, entonces

$N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHCH_2CH_2$ -i-propilo o $NHCH_2CH(CH_3)_2$;

(iv) cuando A es 1-pirazolilo sustituido o no sustituido, entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHisopropilo o $NHCH_2CH_3$;

(v) cuando A es 1-pirazolilo sustituido, entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(CH_3)_3$, y

(vi) el compuesto no se selecciona del grupo:

(1) N2,N4-diciclohexil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(2) N2,N4-bis(ciclohexilmetil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(3) N²-isopropil-6-fenil-N4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

R^1 , R^3 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1 , R^3 , R^4 y R^6 son cada uno independientemente sustituidos o no sustituidos por -O-alquilo C_1-C_4 ; y

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH₂, -(alquilo C_1-C_6)-CO₂H, -(alqueno o alquino C_2-C_6), -(alqueno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alqueno C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6) y -(alqueno C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está sustituido o no sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO₂H o halo; y

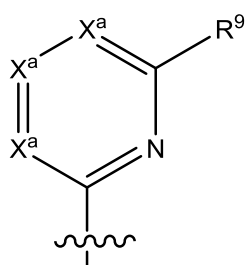
cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 puede reemplazarse por -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN o CO₂H;

R^1 y R^2 pueden ser tomados juntos para formar un carbociclilo que puede ser sustituido o no sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CN, =O, OH, arilo, heteroarilo, -SO₂ alquilo C_1-C_4 , -CO₂ alquilo C_1-C_4 , -C(O)arilo, y -C(O)alquilo C_1-C_4 ; o

R^4 y R^5 pueden tomarse juntos para formar un carbociclilo que puede ser sustituido o no sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CN, =O, OH, arilo, heteroarilo, -SO₂ alquilo C_1-C_4 , -CO₂ alquilo C_1-C_4 , -C(O)arilo, y -C(O)alquilo C_1-C_4 ,

en donde, cuando A es un fenilo sustituido o no sustituido entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ no es igual a $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en donde el anillo A es:



X^a es N o $C-R^{9a}$, siempre que cuando un X^a es N, entonces los otros dos X^a son ambos $C-R^{9a}$;

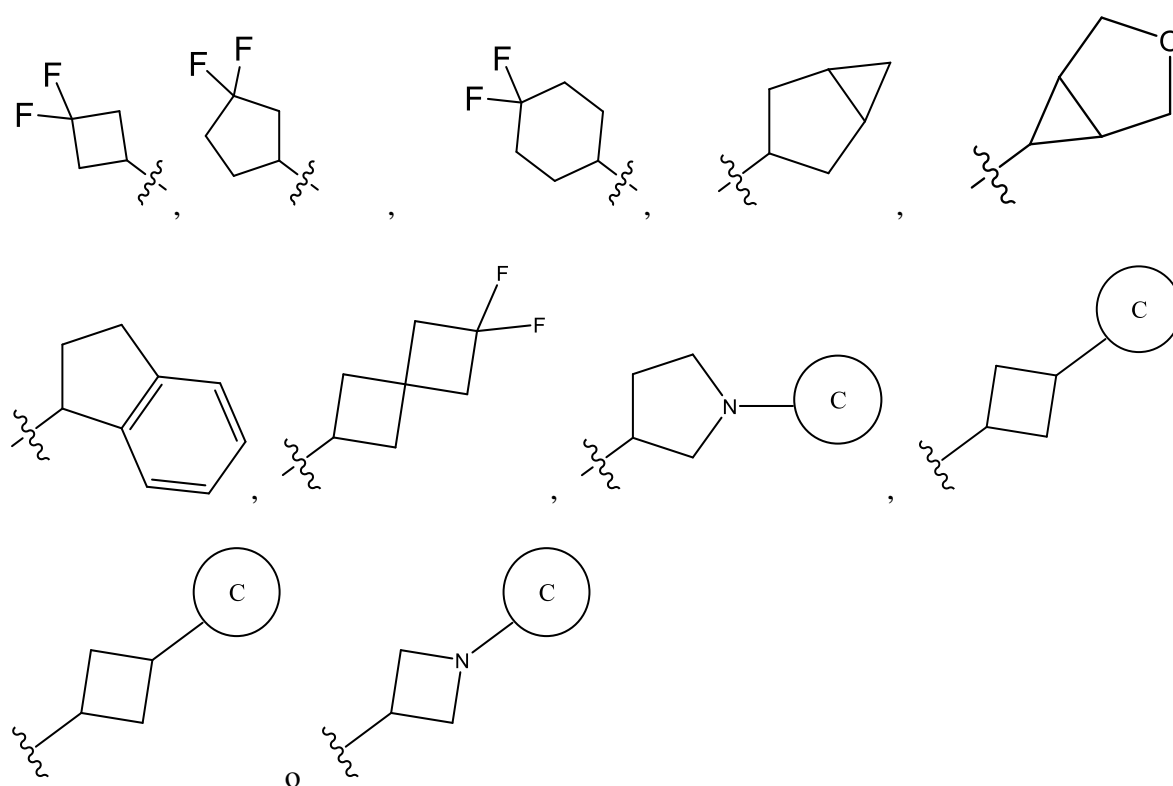
R^9 es halo, -alquilo C_1-C_4 o, -haloalquilo C_1-C_4 ;

cada R^{9a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, -alquilo C_1-C_4 y, -haloalquilo C_1-C_4 .

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es piridinilo que es sustituido o no sustituido con halo o - haloalquilo C_1-C_4 .

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^5 se toman juntos para formar un carbociclilo de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 3 a 6 miembros, cualquiera de los cuales es sustituido o no sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CN, =O, OH, arilo, heteroarilo, $-SO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-CO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ arilo, y $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 ,.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^1 y R^2 tomados juntos, y cada R^4 y R^5 tomados juntos forman:



en donde el anillo C es fenil, piridilo o pirimidinilo que es sustituido o no sustituido con ciano o halo.

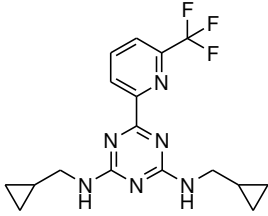
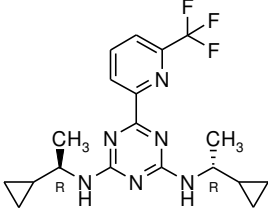
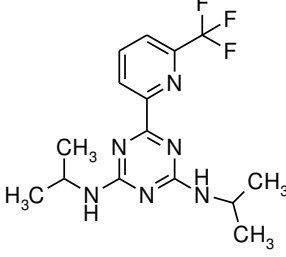
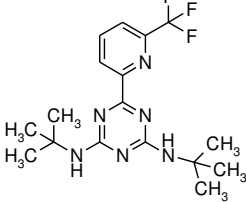
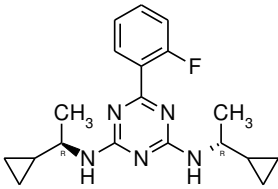
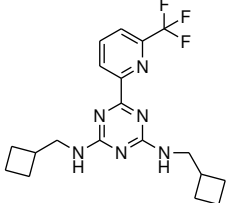
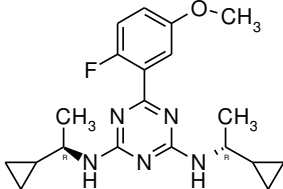
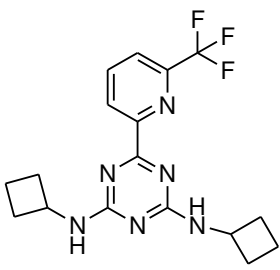
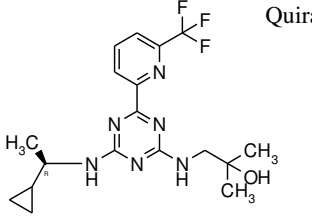
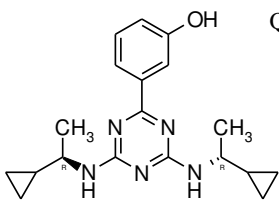
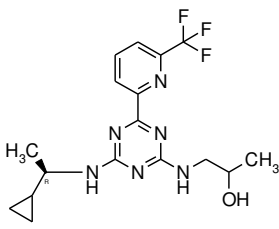
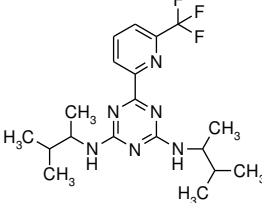
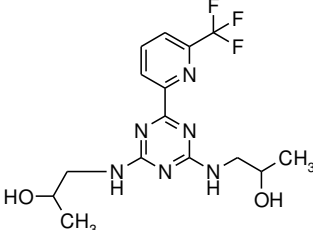
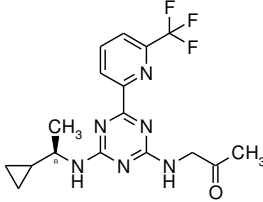
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 y R^2 y R^5 son cada uno $-(\text{alquilo } C_1-C_6)$.

8. El compuesto de la reivindicación 7 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 y R^6 son ambos hidrógenos.

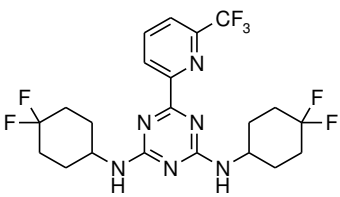
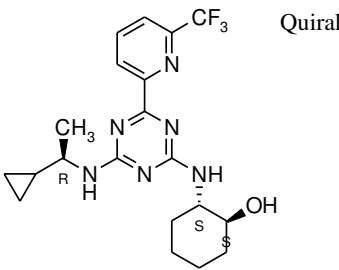
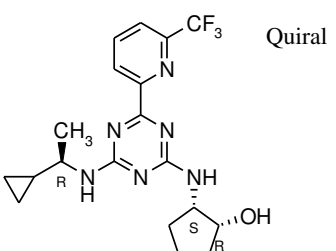
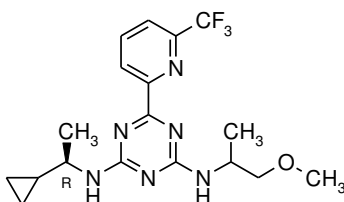
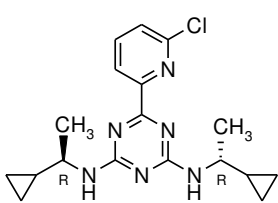
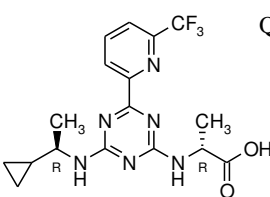
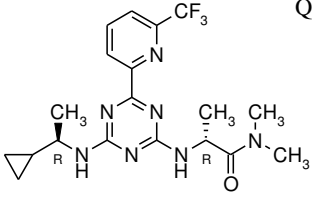
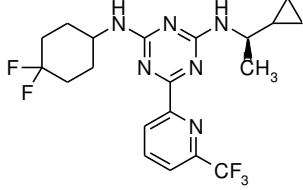
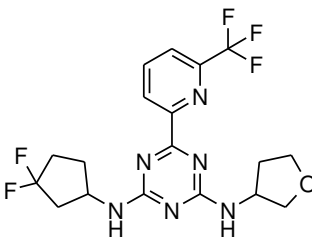
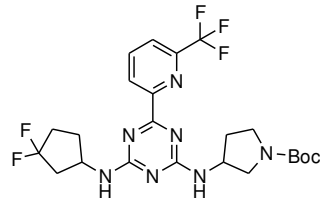
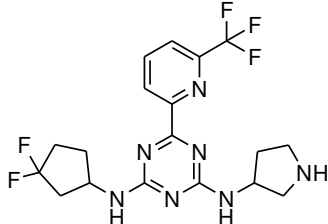
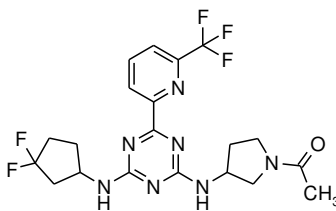
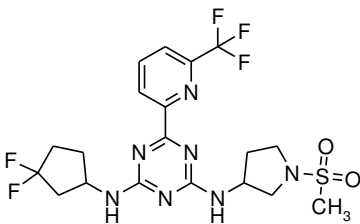
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^3 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; y R^2 y R^5 son cada uno independientemente $-(\text{alquilenos } C_0-C_6)-Q$.

10. El compuesto de la reivindicación 9 en donde Q es ciclopropilo.

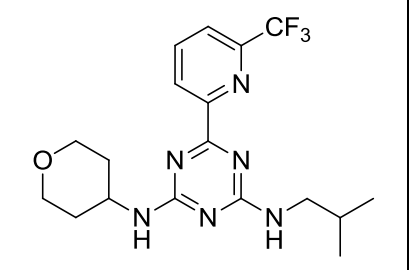
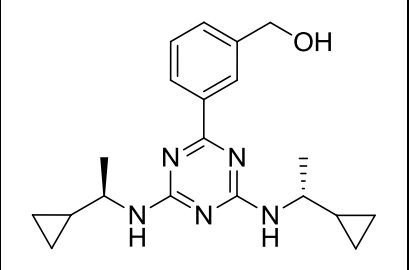
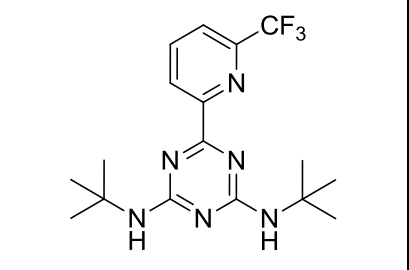
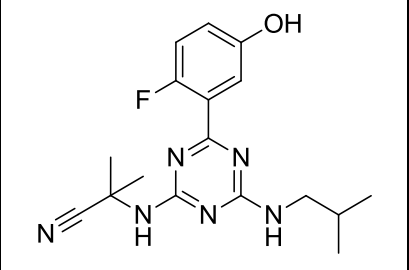
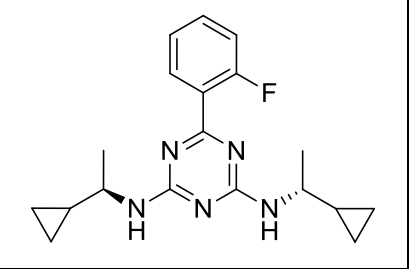
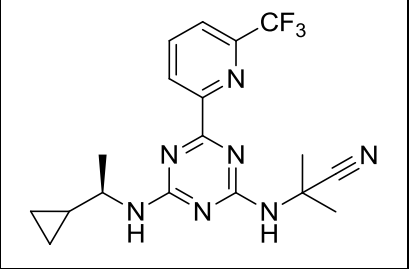
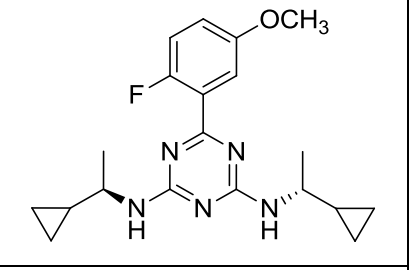
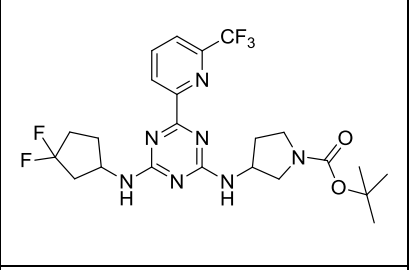
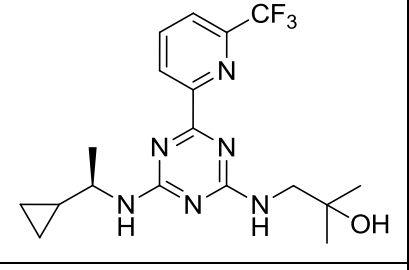
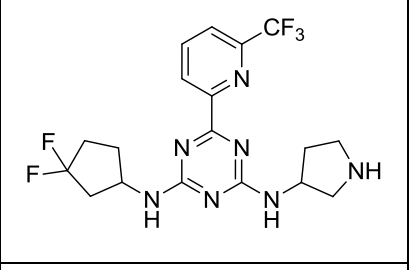
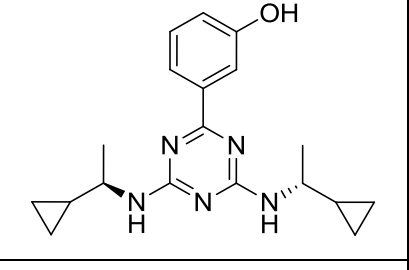
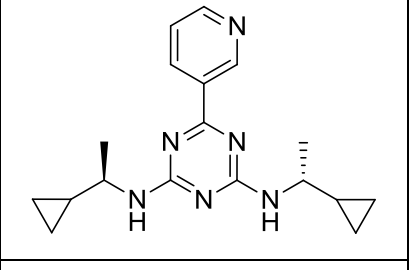
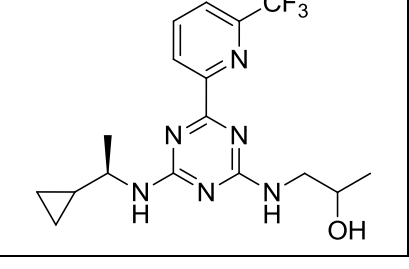
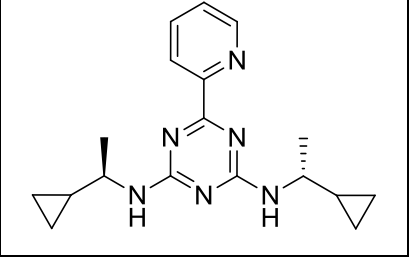
11. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste de:

1	
2	 Quiral
3	
4	
6	 Quiral
7	
8	 Quiral
9	
10	 Quiral
11	 Quiral
12	
13	
14	
15	 Quiral

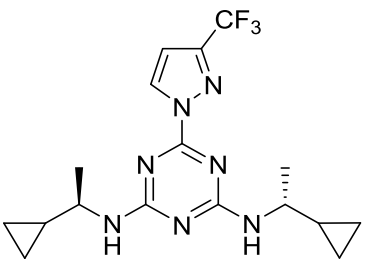
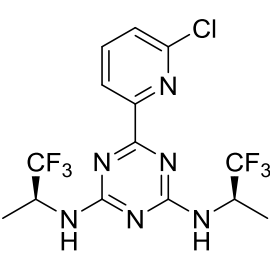
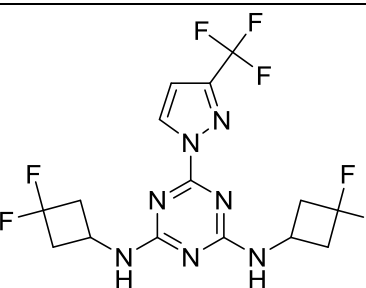
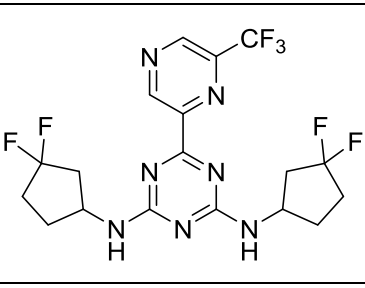
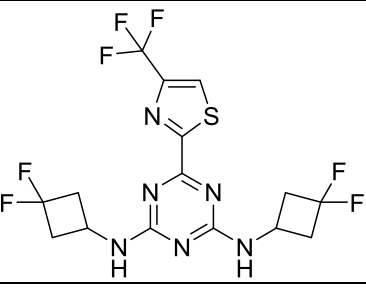
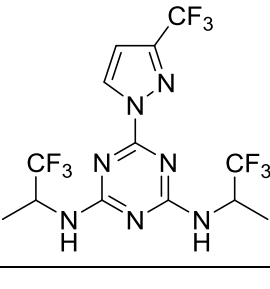
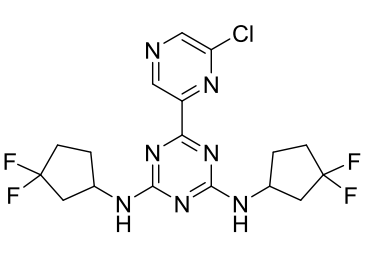
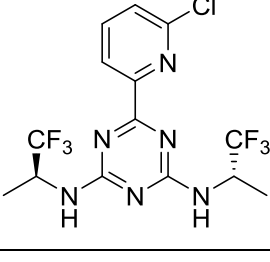
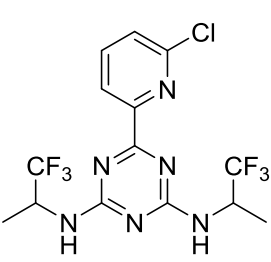
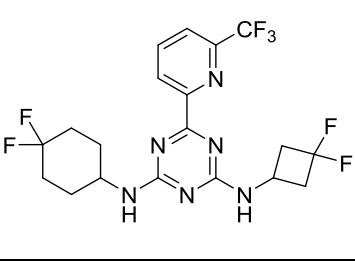
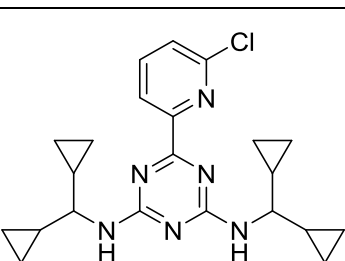
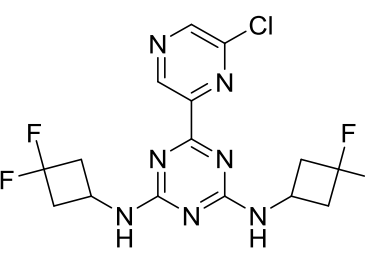
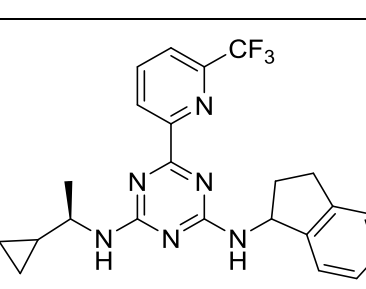
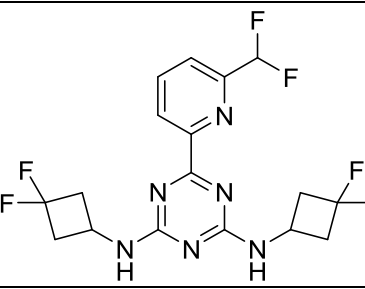
16	 Quiral
17	 Quiral
18	 Quiral
19	 Quiral
31	
32	
33	 Quiral
34	 Quiral
35	
36	
37	 Quiral
38	
39	
40	

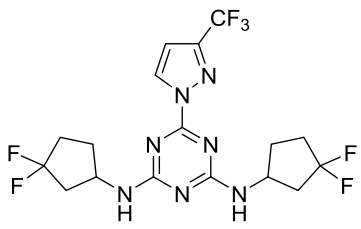
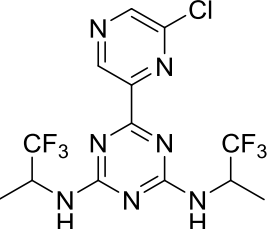
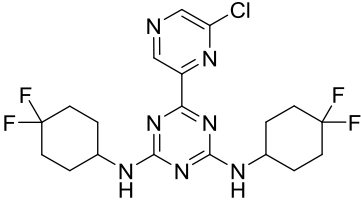
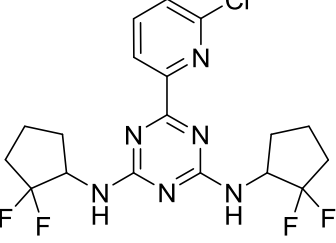
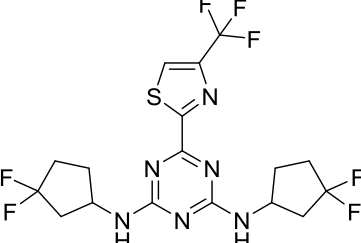
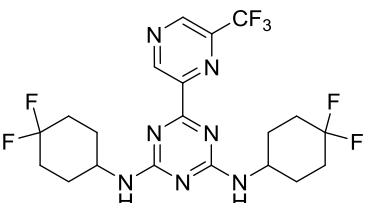
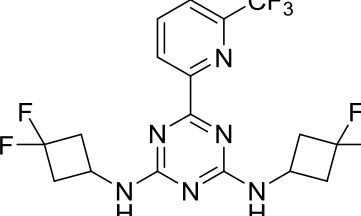
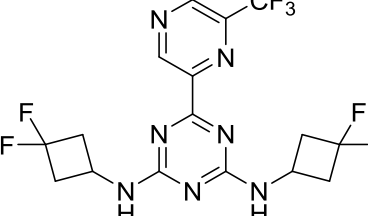
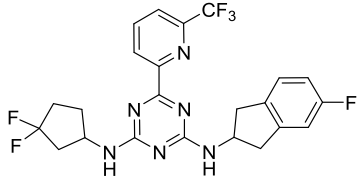
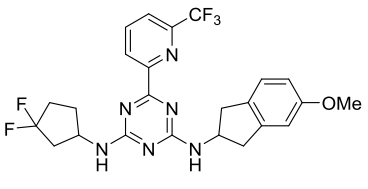
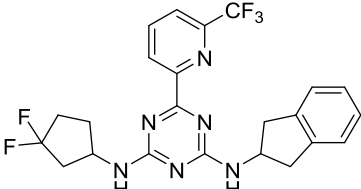
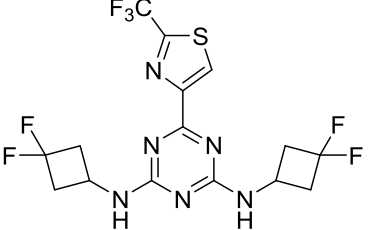
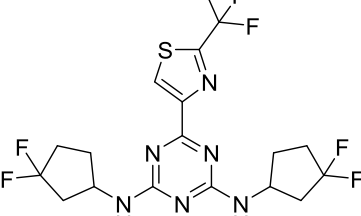
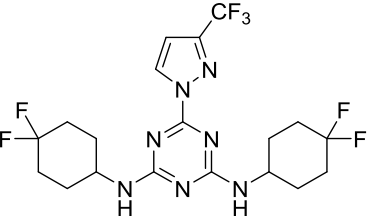
41	
42	 Quiral
43	 Quiral
44	
45	 Quiral
47	 Quiral
48	 Quiral
50	 Quiral
52	
53	 Boc
54	
55	
56	

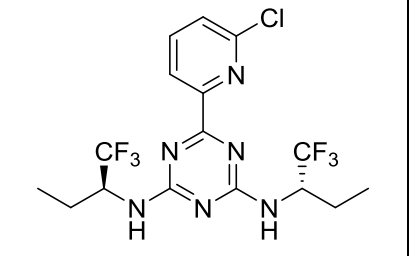
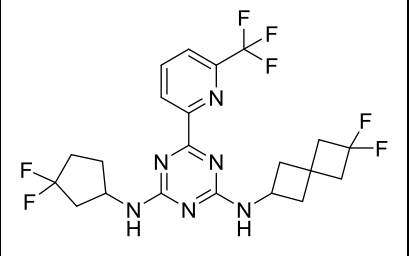
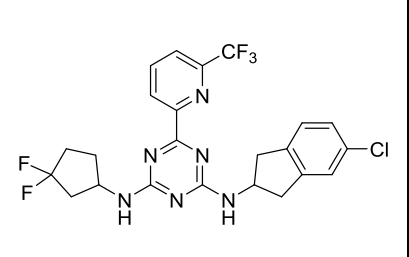
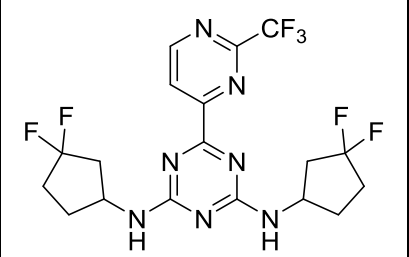
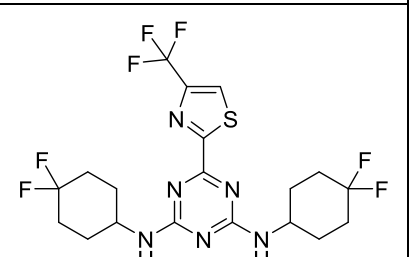
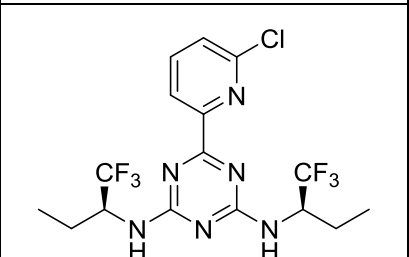
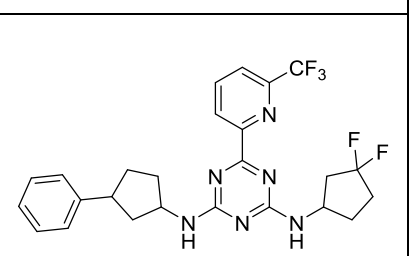
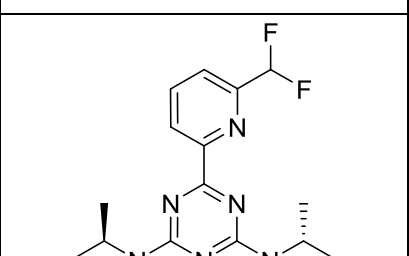
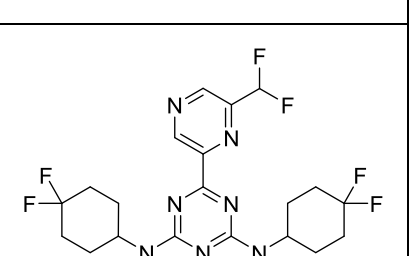
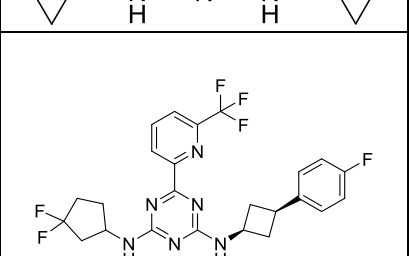
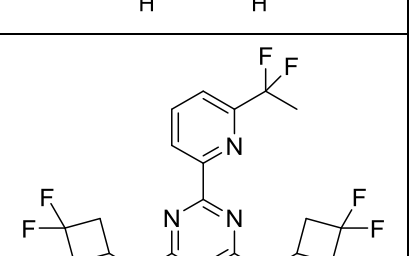
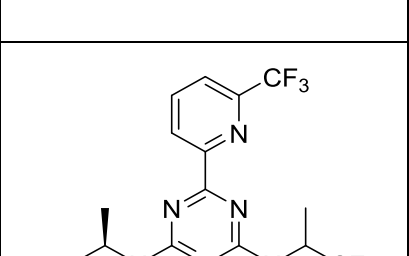
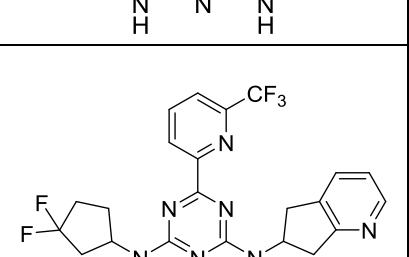
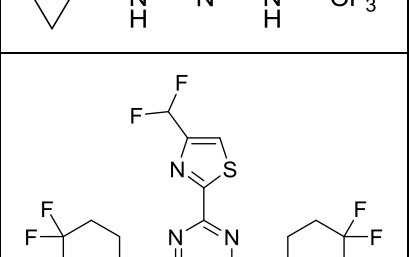
57	 Quiral	65	 Quiral
58	 Quiral	66	 Quiral
59	 Quiral	67	 Quiral
60	 Quiral	69	 Quiral
61	 Quiral	72	 Quiral
63	 Quiral	73	 Quiral
64	 Quiral	74	 Quiral

75		82	
76		86	
77		87	
78		90	
79		91	
80		92	
81		93	

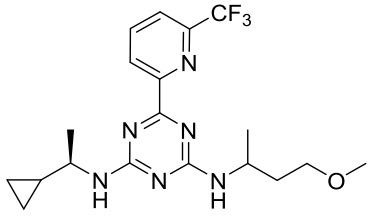
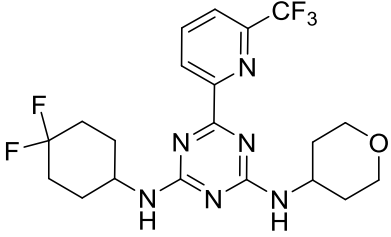
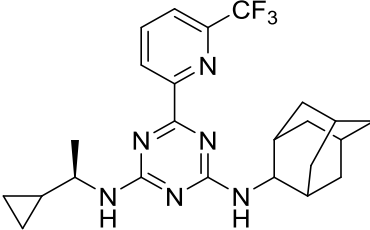
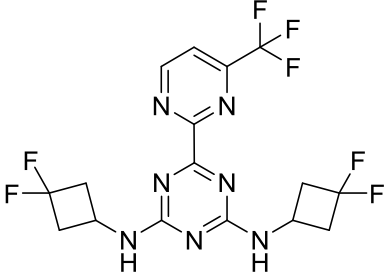
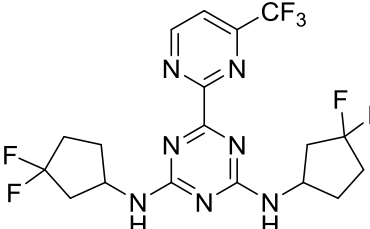
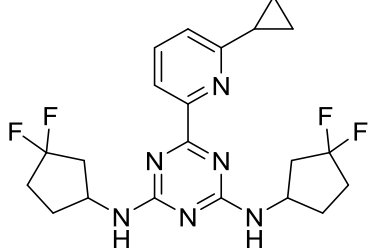
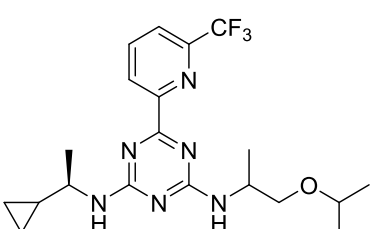
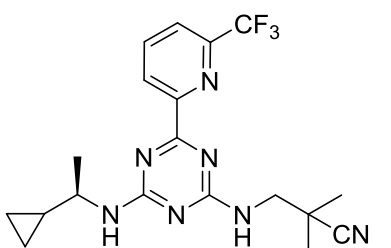
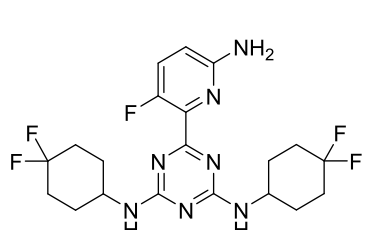
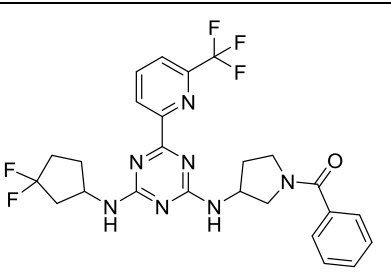
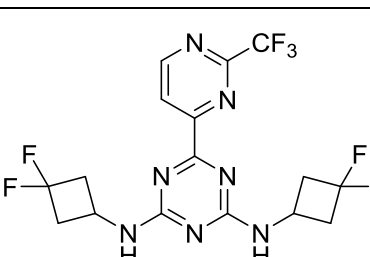
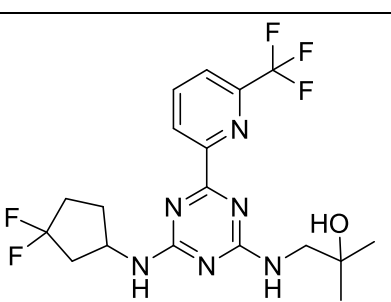
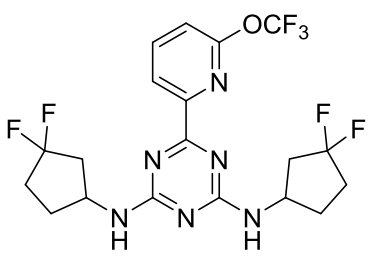
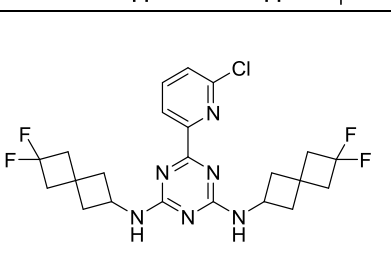
94		104	
95		105	
96		110	
100		111	
101		113	
102		114	
103		118	

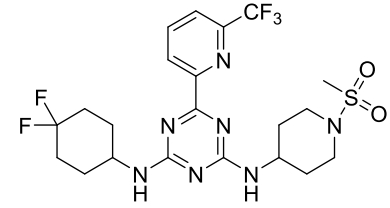
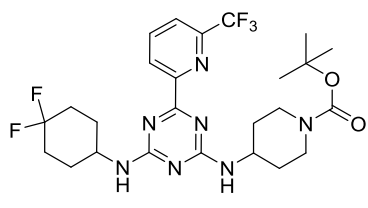
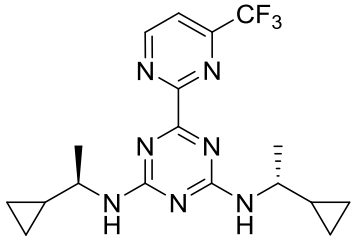
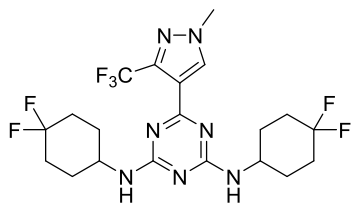
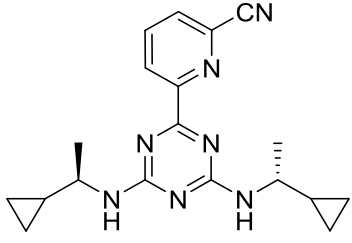
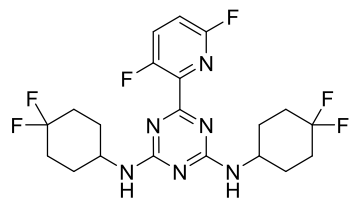
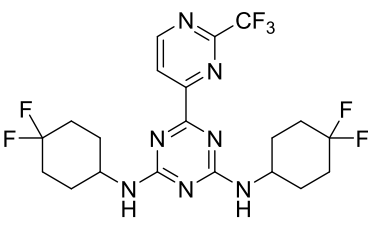
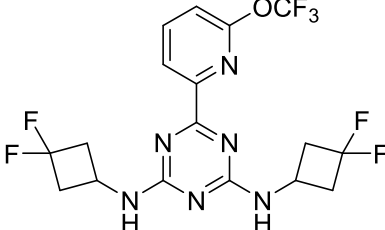
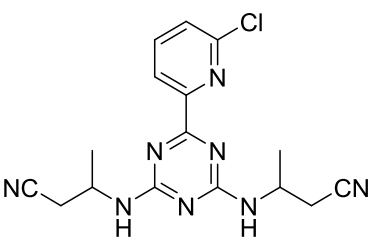
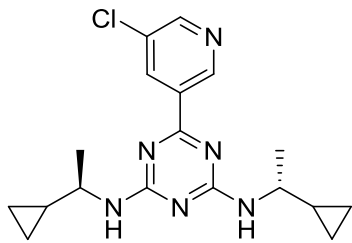
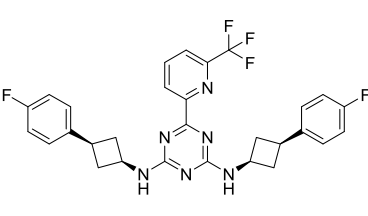
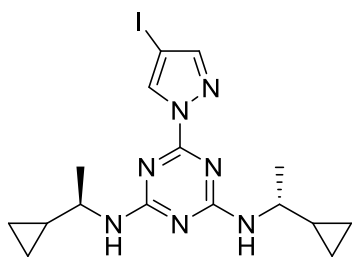
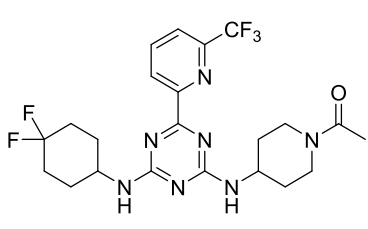
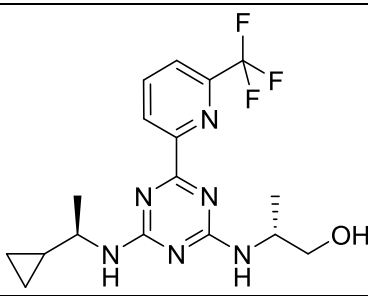
121		136	
126		138	
128		141	
129		142	
130		143	
131		144	
135		145	

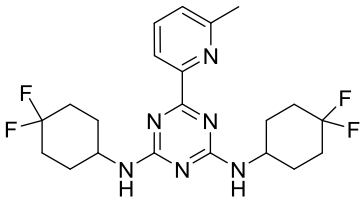
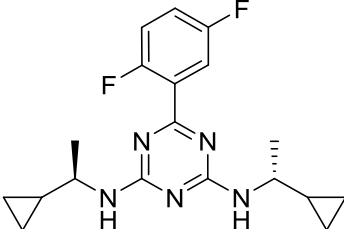
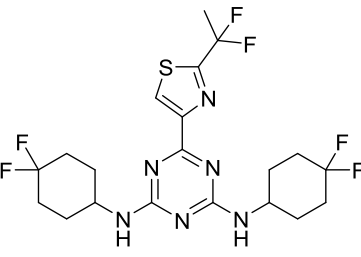
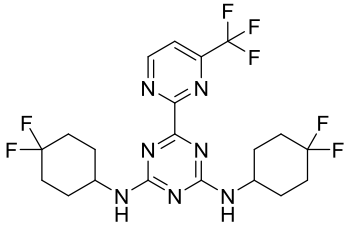
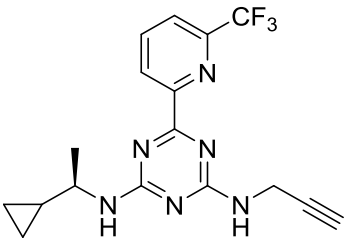
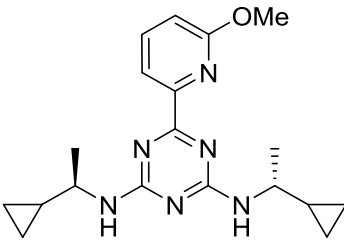
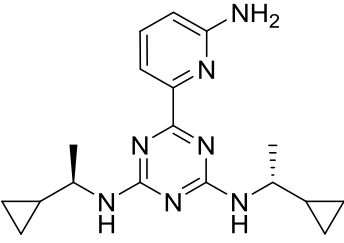
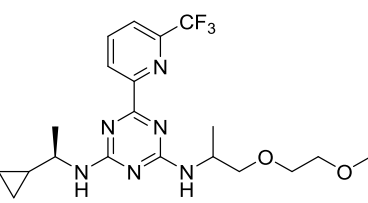
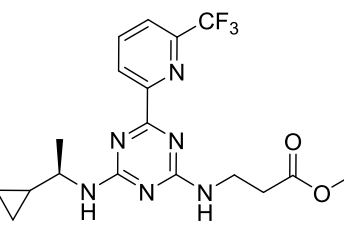
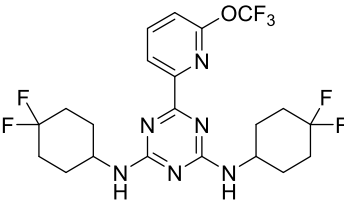
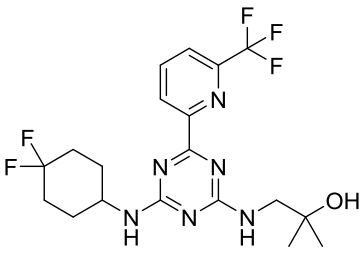
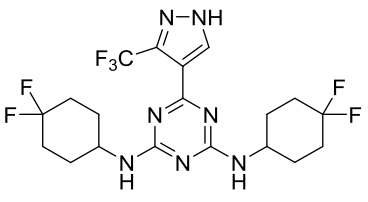
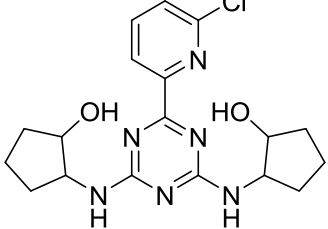
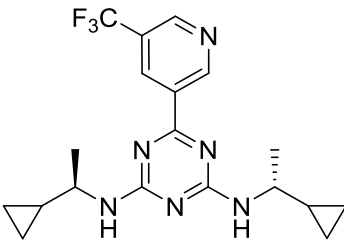
146		156	
147		157	
148		160	
149		161	
150		166	
152		170	
155		176	

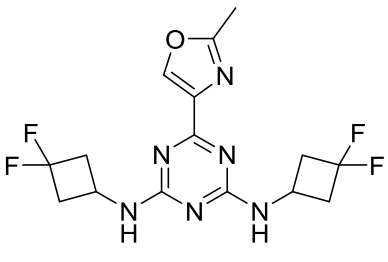
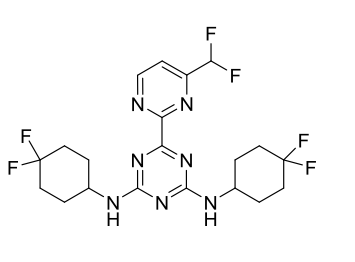
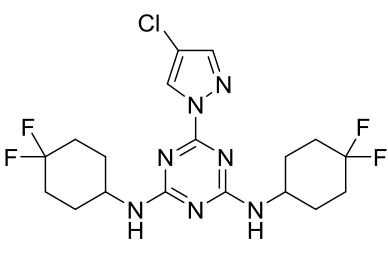
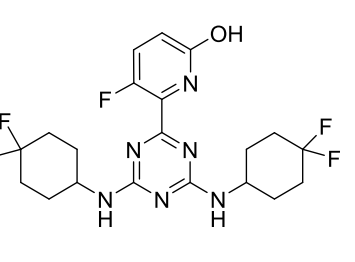
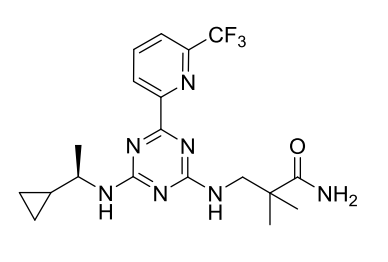
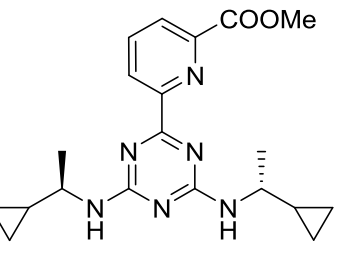
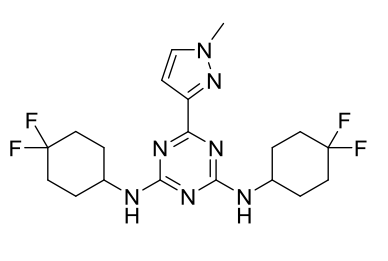
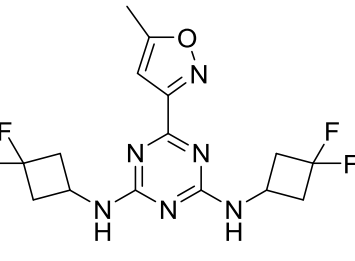
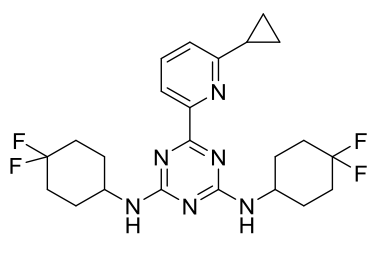
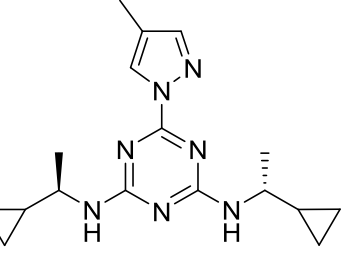
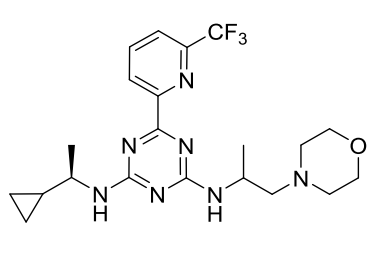
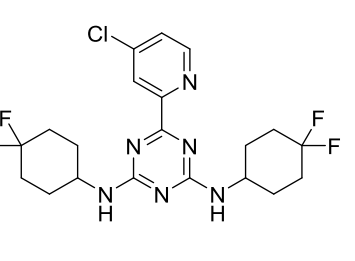
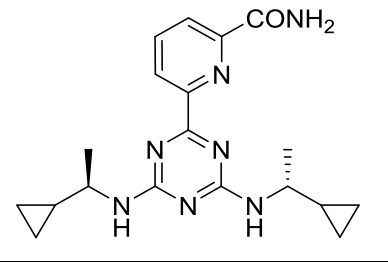
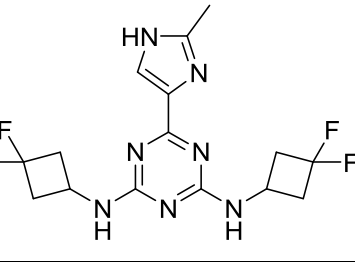
180		191	
182		194	
183		196	
184		198	
186		199	
187		203	
188		205	

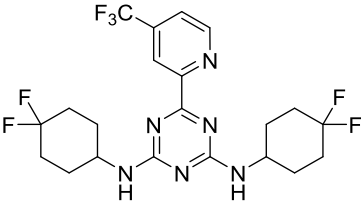
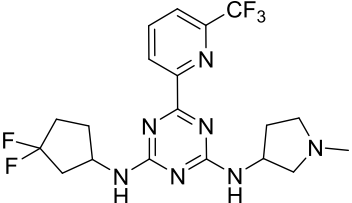
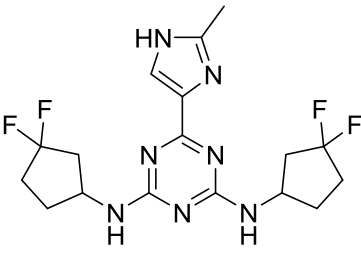
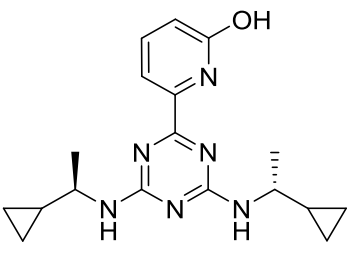
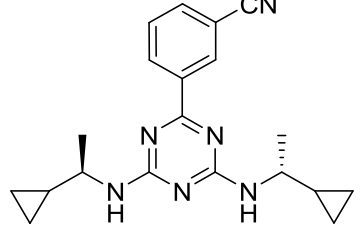
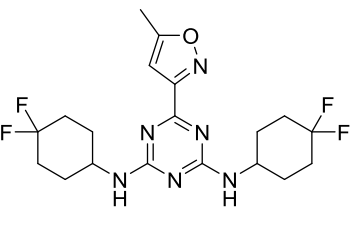
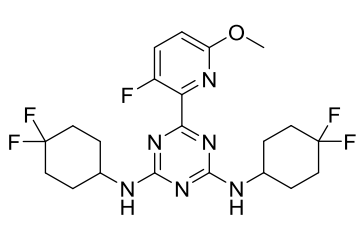
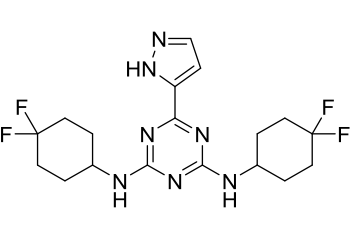
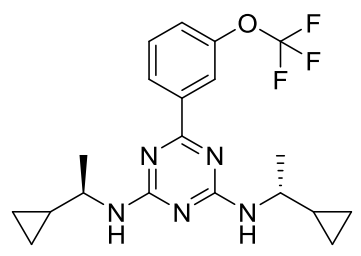
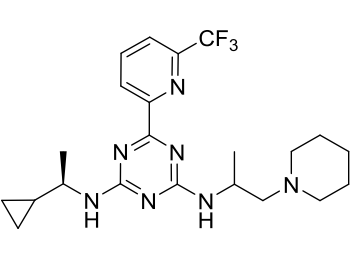
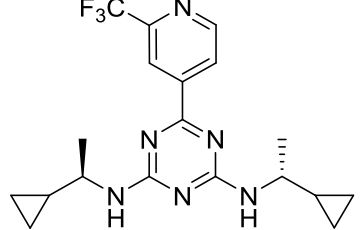
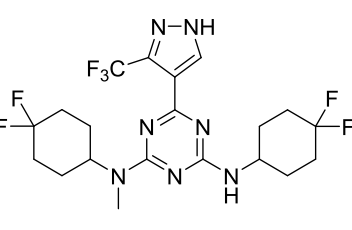
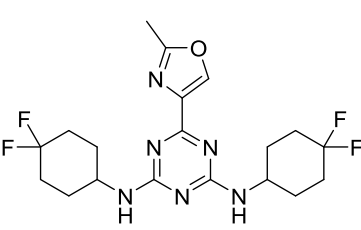
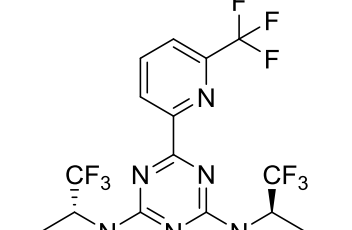
208		222	
209		223	
212		224	
214		225	
216		227	
218		228	
219		230	

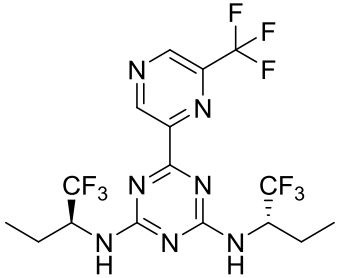
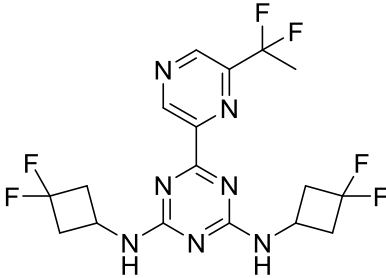
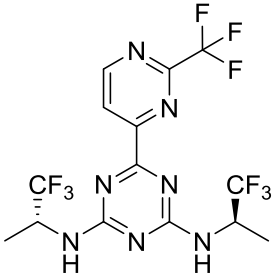
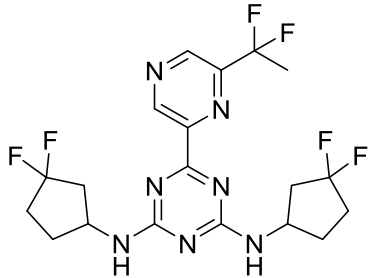
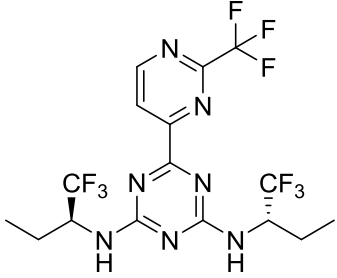
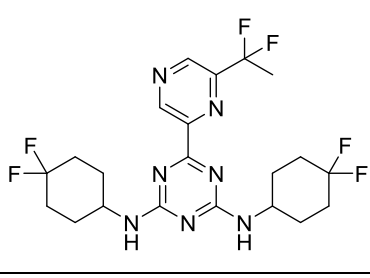
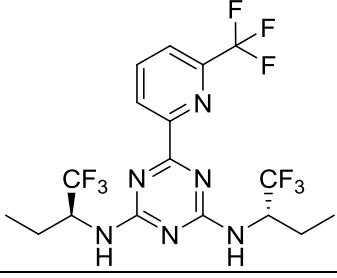
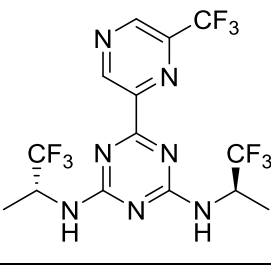
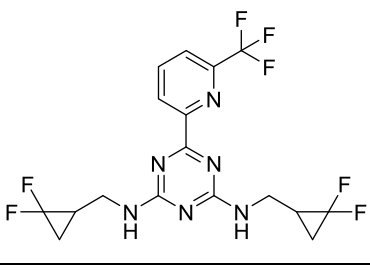
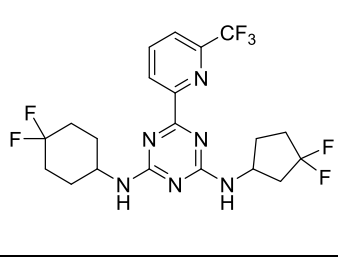
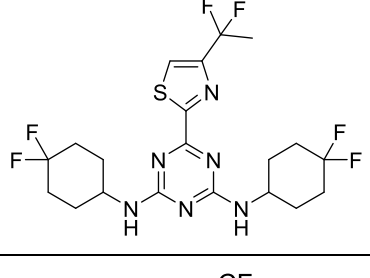
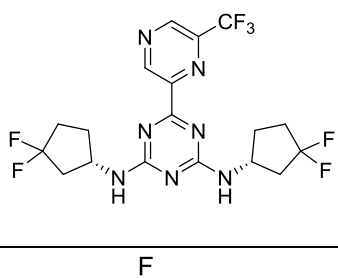
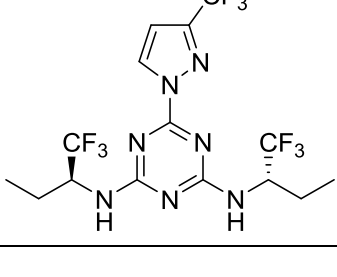
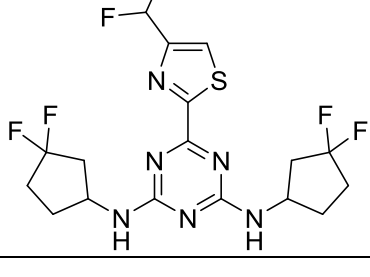
233		255	
234		256	
237		258	
241		262	
249		263	
251		264	
252		265	

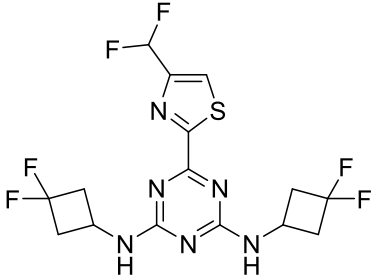
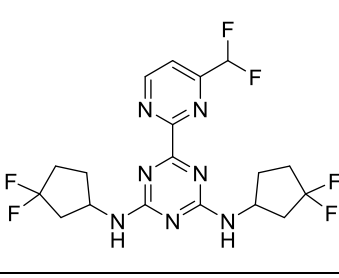
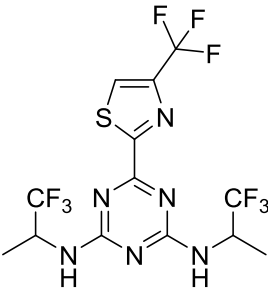
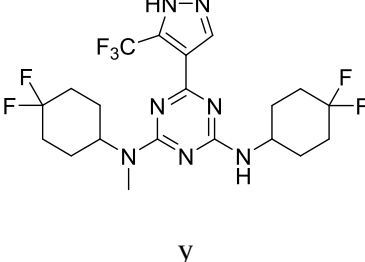
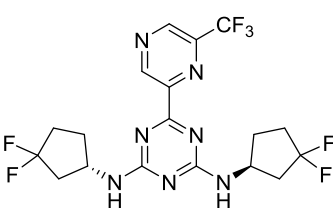
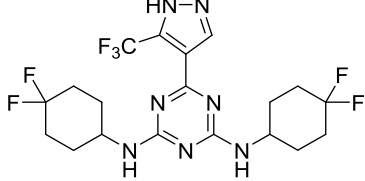
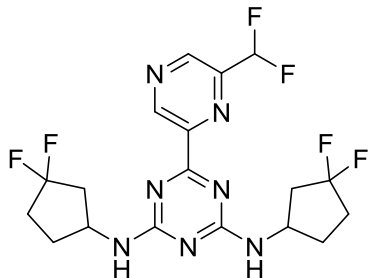
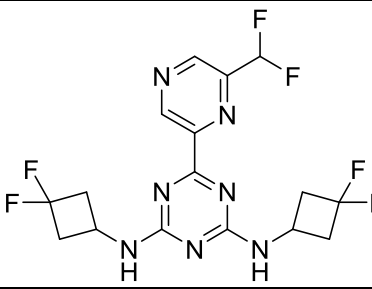
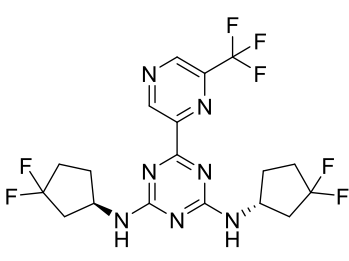
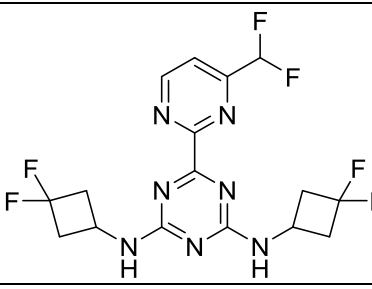
266		274	
268		275	
269		276	
270		277	
271		278	
272		279	
273		281	

282		292	
283		293	
284		294	
285		295	
286		296	
287		297	
290		300	

301		308	
302		309	
303		310	
304		311	
305		312	
306		314	
307		317	

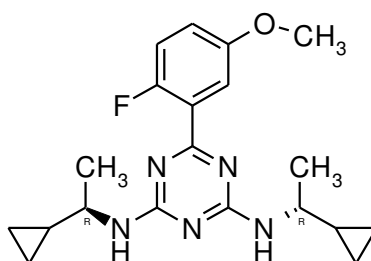
318		326	
319		327	
320		329	
321		330	
322		331	
323		334	
324		335	

339		366	
344		370	
345		374	
346		386	
354		395	
357		399	
363		402	

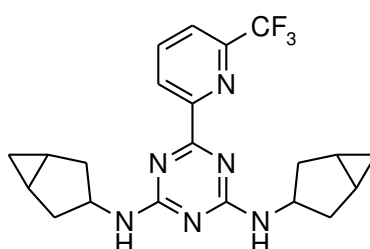
403		412	
404		423	
406		424	
408			
409			
410			
411			

P-2015/11146
Rvs Modificadas
Septiembre 19, 2017

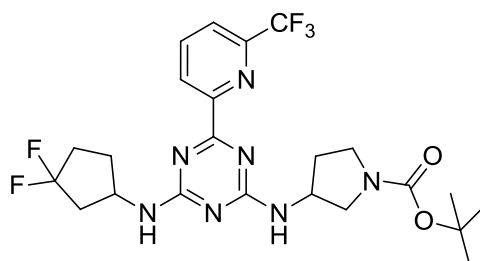
12. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



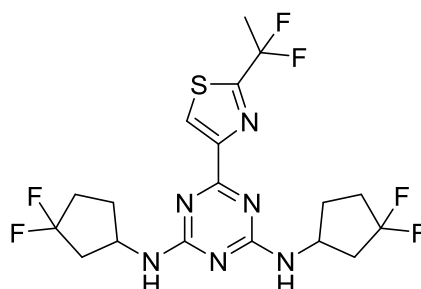
13. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



14. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

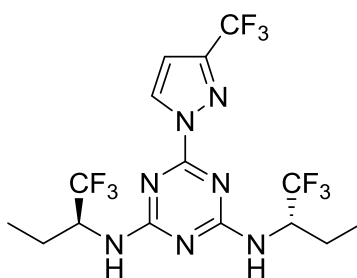


15. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

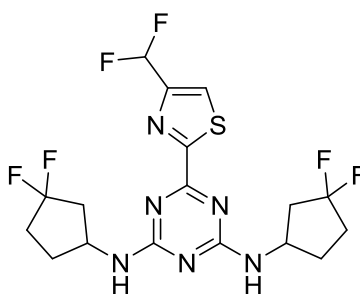


16. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

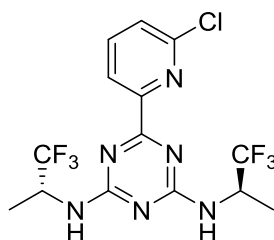
P-2015/11146
Rvs Modificadas
Septiembre 19, 2017



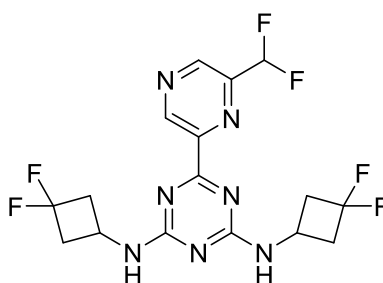
17. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



18. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

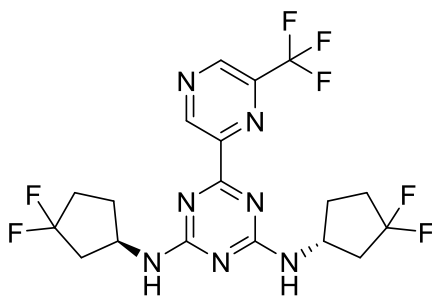


19. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

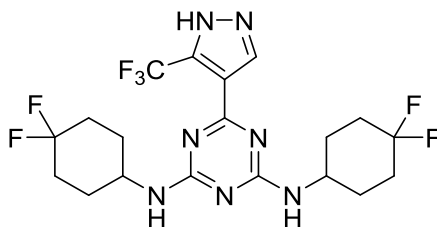


20. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

P-2015/11146
Rvs Modificadas
Septiembre 19, 2017



21. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16025059
Recibo: 17-97211
Fecha: 01/12/2017

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 134270
CUS: 298157842

Patente PCT
COMPUESTOS POLICÍCLICOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 996,000	\$ 996,000
TOTAL					\$ 996,000

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16025059
Recibo: 17-97279
Fecha: 01/12/2017

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 134331
CUS: 298215536

Patente PCT
COMPUESTOS POLICÍCLICOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS

Detalle del pago

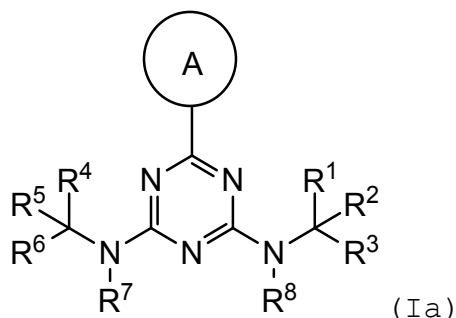
Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional (A partir de de undécima reivindica	4	\$ 36,000	\$ 144,000
TOTAL					\$ 144,000

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:



el anillo A se selecciona de fenil, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, en donde el anillo A está sustituido o no sustituido por hasta dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -alquilo C₁-C₄, -haloalquilo C₁-C₄, -hidroxialquilo C₁-C₄, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂ y ciclopropilo sustituido o no sustituido por OH;

R¹, R³, R⁴ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄ y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R¹, R³, R⁴ y R⁶ son cada uno independientemente sustituido o no sustituido por -O-alquilo C₁-C₄;

cada R² y R⁵ se selecciona independientemente de: -(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)-C(O)-NH₂, -(alquenilo o alquinilo C₂-C₆), (alquilenilo C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilenilo C₀-C₆)-C(O)-(alquilenilo C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilenilo C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), (alquilenilo C₀-C₆)-Q, -(alquilenilo C₀-

C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), en donde:

cualquier resto alquilo o alquileno presente en R^2 y R^5 está sustituido o no sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 puede ser reemplazado por $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN o CO_2H ;

R^7 y R^8 son hidrógeno; y

Q se selecciona de carbociclilo y heterociclilo, cualquiera de los cuales está sustituido o no sustituido con uno o dos halógenos; en donde

R^1 y R^2 pueden ser tomados juntos para formar un carbociclilo o un heterociclilo, cualquiera de los cuales está sustituido o no sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CN, =O, OH, arilo, heteroarilo, $-SO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-CO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ arilo, y $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 ;

R^4 y R^5 pueden ser tomados juntos para formar un carbociclilo o un heterociclilo, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; cualquiera de los cuales está sustituido o no sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CN, =O, OH, arilo, heteroarilo, $-SO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-CO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ arilo, y $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 ;

en donde:

"alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos totalmente saturada o insaturada que puede ser una cadena recta o cadena

ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono;

"haloalquilo" se refiere a un alquilo en el cual uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por halo, e incluye restos alquilo en los cuales todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo;

"alquilenio" se refiere a un alquilo divalente;

"alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada que contiene el número de átomos prescrito y que tiene uno o más enlaces dobles en la que uno de los carbonos de doble enlace puede ser el punto de unión del sustituyente alquenilo;

"alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y se caracteriza por tener uno o más enlaces triples en donde uno de los enlaces triples de carbono puede ser el punto de unión del sustituyente alquinilo;

"arilo" se refiere a fenilo, en donde cada uno de los átomos de carbono puede ser sustituido;

"carbociclilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático de 3-12 miembros, que incluyen sistemas de anillos completamente saturados y sistemas de anillos parcialmente saturados e incluyen restos espirocíclicos en el que cada átomo del anillo en un carbociclilo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes;

"heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de

11-14 miembros completamente aromático, que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S (o las formas oxidadas tales como N^+-O^- , $S(O)$ y $S(O)_2$);

"heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros completa o parcialmente saturado, que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S (o las formas oxidadas tales como N^+-O^- , $S(O)$ y $S(O)_2$); , en donde el heteroátomo puede ser el punto de unión del sustituyente heterocíclico; y en donde

(i) cuando A es fenilo sustituido o no sustituido, entonces (a) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHEt$, $NH(n\text{-propilo})$, $NH(n\text{-butilo})$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ o $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$;

(ii) cuando A es piridinilo sustituido o no sustituido, entonces (A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHCH_2CH_2OH$ o $NH\text{-ciclohexilo}$, y (B) cuando $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ es $NHC(CH_3)_3$, entonces $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no es $NH-CH_2CH_3$;

(iii) cuando A es un heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tiazolilo, entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHCH_2CH_2\text{-i-propilo}$ o $NHCH_2CH(CH_3)_2$;

(iv) cuando A es 1-pirazolilo sustituido o no sustituido,

entonces ni $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ ni $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ es NHisopropilo o $NHCH_2CH_3$;

(v) cuando A es 1-pirazolilo sustituido, entonces $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ y $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ no son ambos $NHC(CH_3)_3$, y

(vi) el compuesto no se selecciona del grupo:

(1) N2,N4-diciclohexil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(2) N2,N4-bis(ciclohexilmetil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina,

(3) N²-isopropil-6-fenil-N4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

R^1 , R^3 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , -O-alquilo C_1-C_4 y CN, en donde cada uno de dichos restos alquilo de R^1 , R^3 , R^4 y R^6 son cada uno independientemente sustituidos o no sustituidos por -O-alquilo C_1-C_4 ; y

cada R^2 y R^5 se selecciona independientemente de: -(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)-NH₂, -(alquilo C_1-C_6)-CO₂H, -(alquenilo o alquínilo C_2-C_6), -(alquilenos C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquilenos C_0-C_6)-C(O)N(R^6)-(alquilo C_1-C_6) y -(alquilenos C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_1-C_6), en donde:

cualquier resto alquilo o alquilenos presente en R^2 y R^5 está sustituido o no sustituido por uno o más -OH, -O(alquilo C_1-C_4), -CO₂H o halo; y

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 y R^5 puede reemplazarse por -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃,

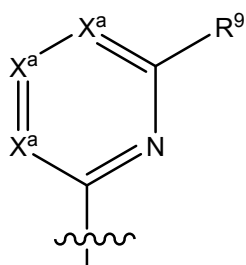
CN o CO₂H;

R¹ y R² pueden ser tomados juntos para formar un carbociclilo que puede ser sustituido o no sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, =O, OH, arilo, heteroarilo, -SO₂ alquilo C₁-C₄, -CO₂ alquilo C₁-C₄, -C(O)arilo, y -C(O)alquilo C₁-C₄; o

R⁴ y R⁵ pueden tomarse juntos para formar un carbociclilo que puede ser sustituido o no sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, =O, OH, arilo, heteroarilo, -SO₂ alquilo C₁-C₄, -CO₂ alquilo C₁-C₄, -C(O)arilo, y -C(O)alquilo C₁-C₄,

en donde, cuando A es un fenilo sustituido o no sustituido entonces N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) no es igual a N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en donde el anillo A es:



X^a es N o C-R^{9a}, siempre que cuando un X^a es N, entonces los otros dos X^a son ambos C-R^{9a};

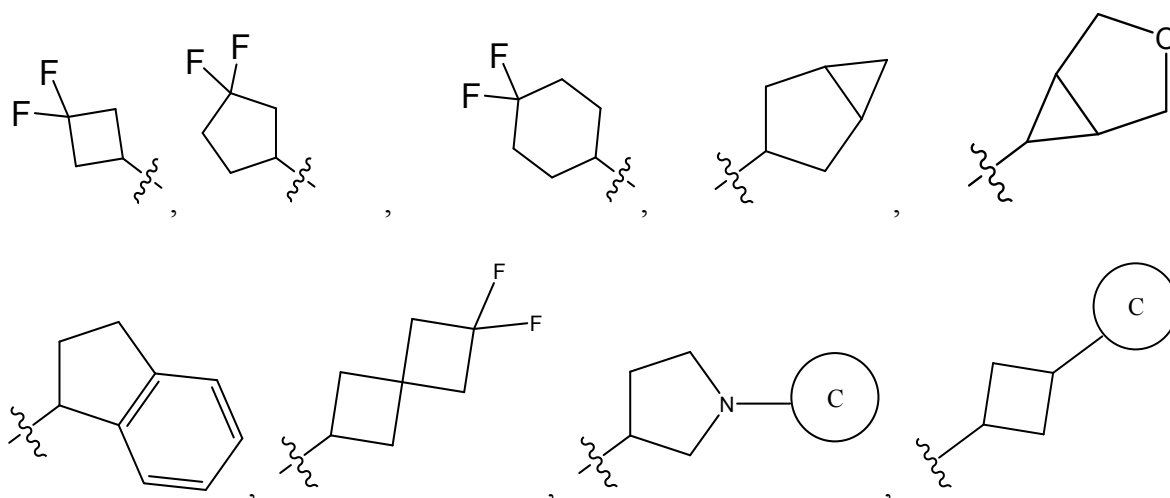
R⁹ es halo, -alquilo C₁-C₄ o, -haloalquilo C₁-C₄;

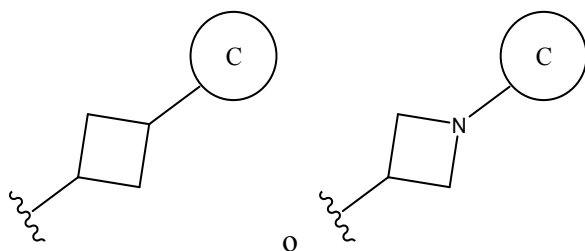
cada R^{9a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, -alquilo C₁-C₄ y, -haloalquilo C₁-C₄.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es piridinilo que es sustituido o no sustituido con halo o - haloalquilo C₁-C₄.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ y R⁵ se toman juntos para formar un carbociclilo de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 3 a 6 miembros, cualquiera de los cuales es sustituido o no sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, =O, OH, arilo, heteroarilo, -SO₂ alquilo C₁-C₄, -CO₂ alquilo C₁-C₄, -C(O)arilo, y -C(O)alquilo C₁-C₄,.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R¹ y R² tomados juntos, y cada R⁴ y R⁵ tomados juntos forman:





en donde el anillo C es fenil, piridilo o pirimidinilo que es sustituido o no sustituido con ciano o halo.

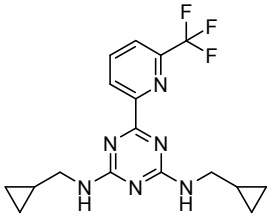
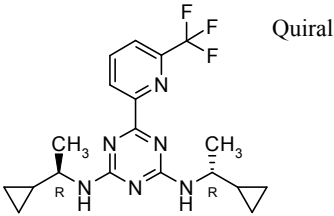
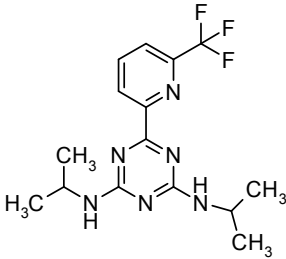
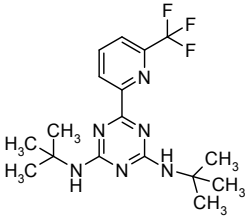
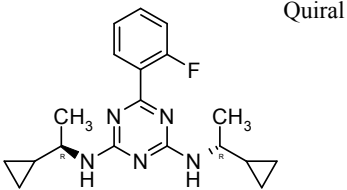
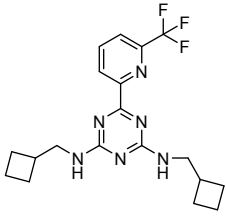
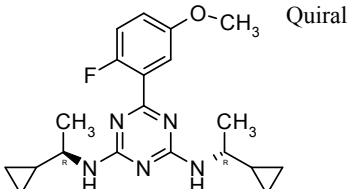
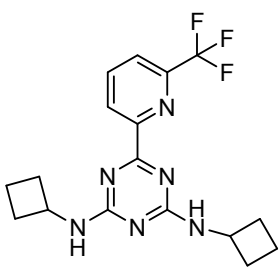
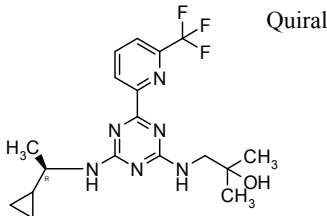
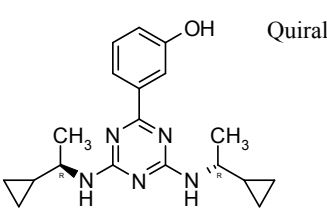
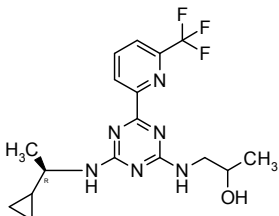
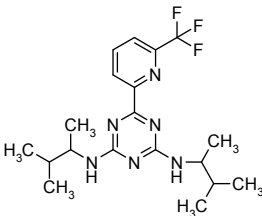
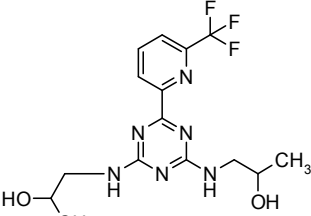
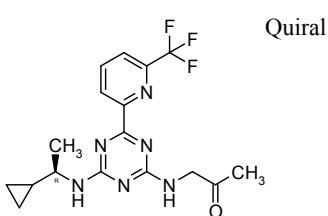
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 y R^2 y R^5 son cada uno $-(\text{alquilo } C_1-C_6)$.

8. El compuesto de la reivindicación 7 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 y R^6 son ambos hidrógenos.

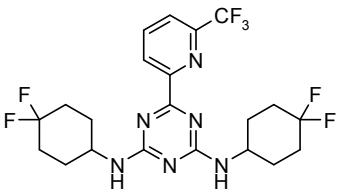
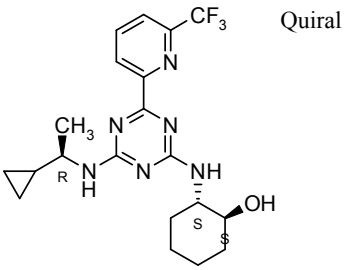
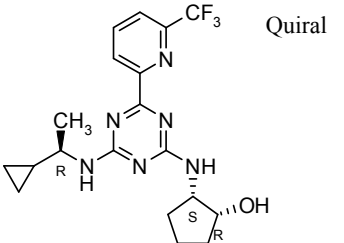
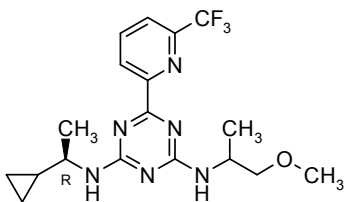
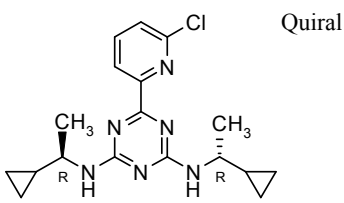
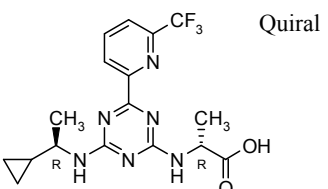
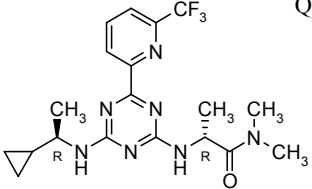
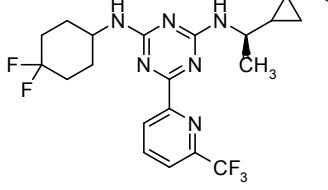
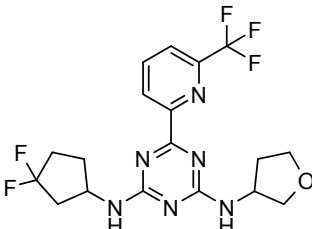
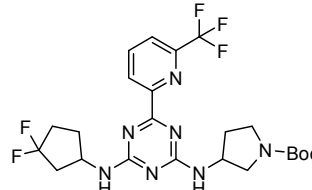
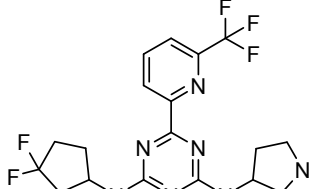
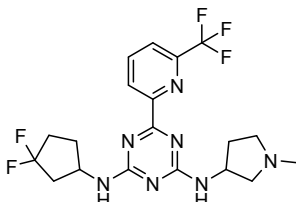
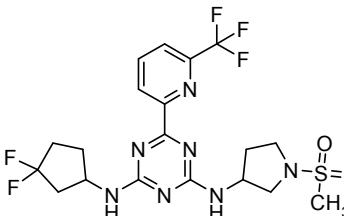
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^3 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; y R^2 y R^5 son cada uno independientemente $-(\text{alquilenos } C_0-C_6)-Q$.

10. El compuesto de la reivindicación 9 en donde Q es ciclopropilo.

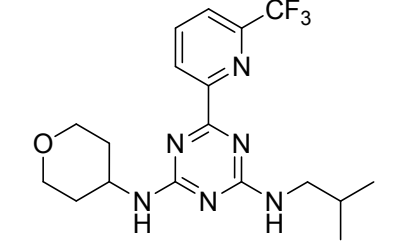
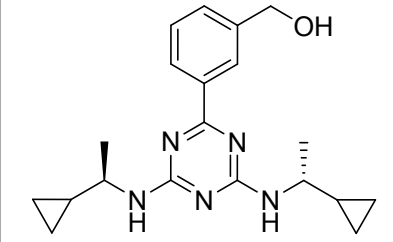
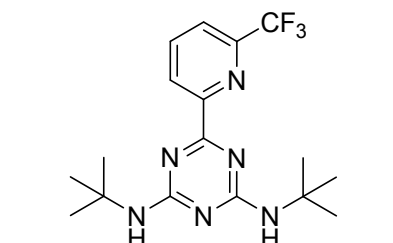
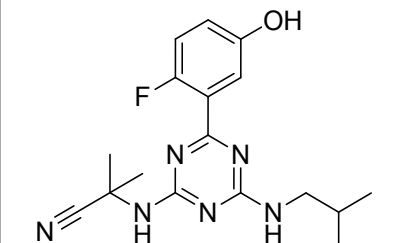
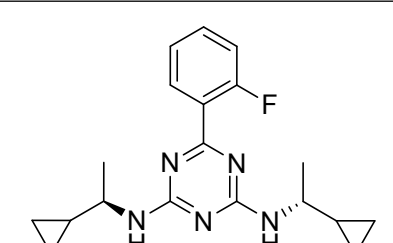
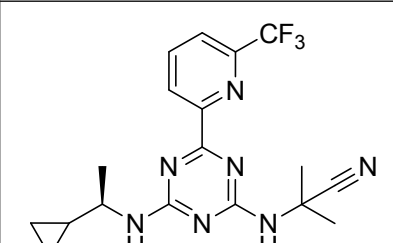
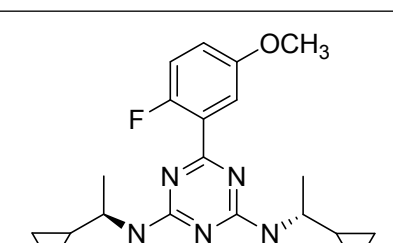
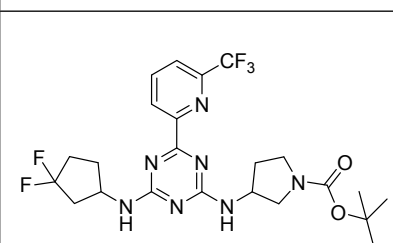
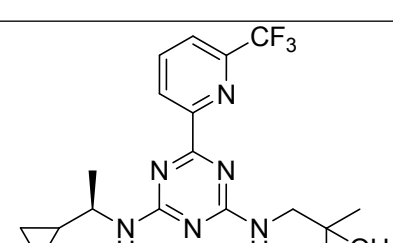
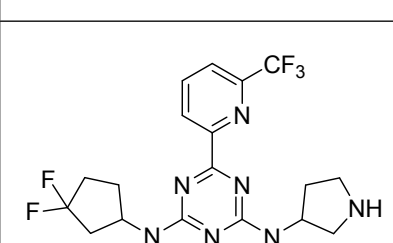
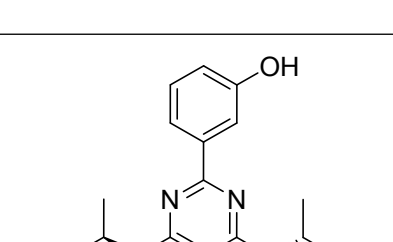
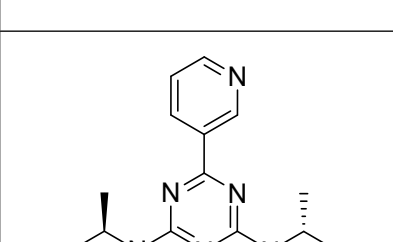
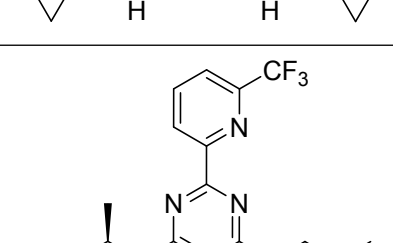
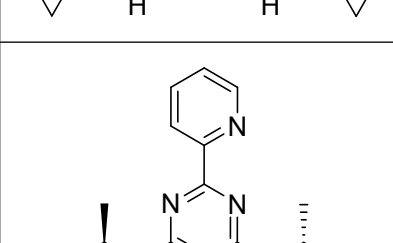
11. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste de:

1	
2	
3	
4	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

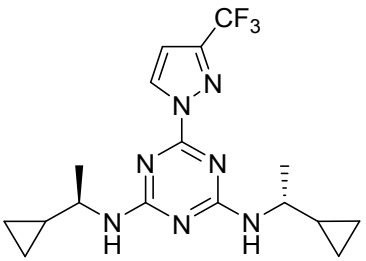
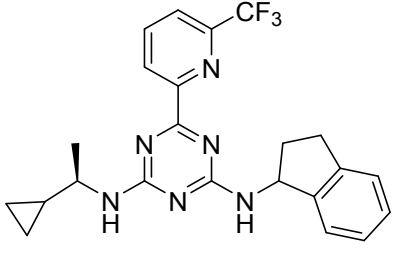
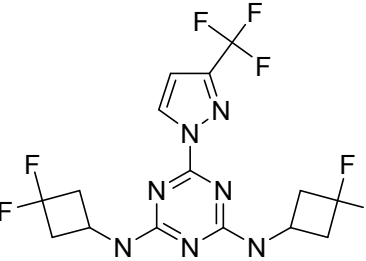
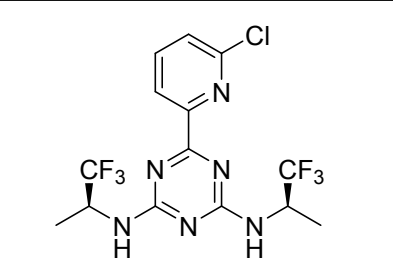
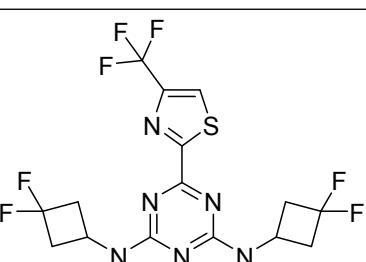
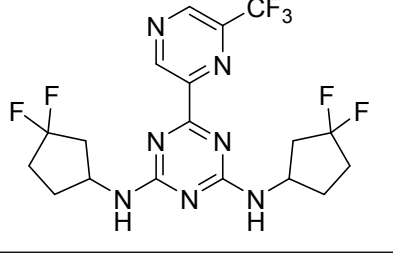
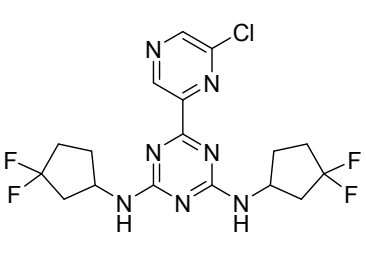
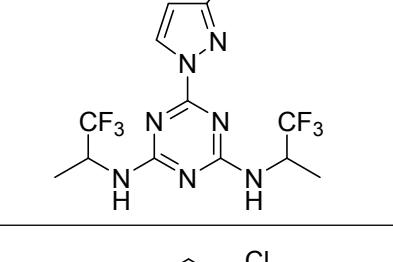
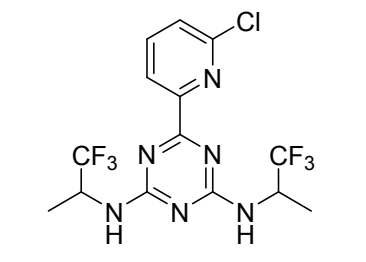
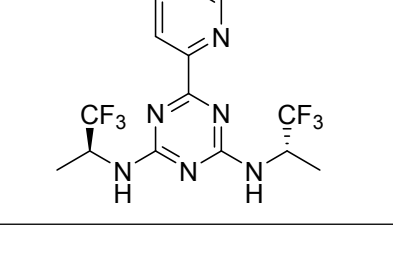
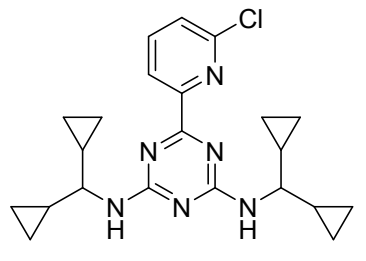
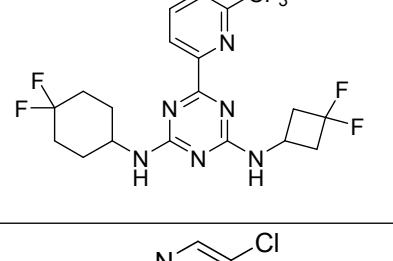
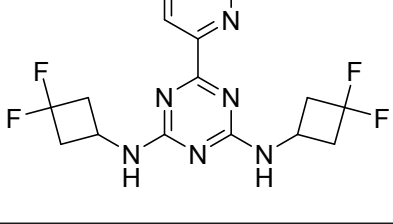
16	 Quiral
17	 Quiral
18	 Quiral
19	 Quiral
31	
32	
33	 Quiral
34	 Quiral
35	
36	
37	 Quiral
38	
39	
40	

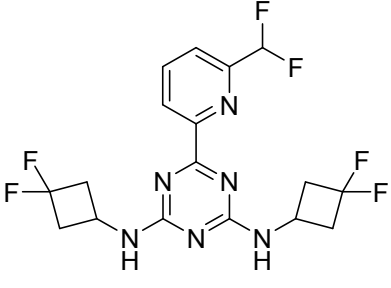
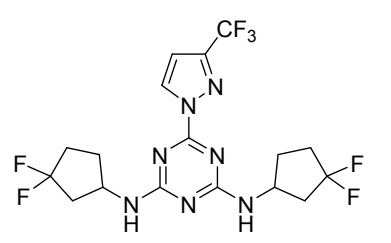
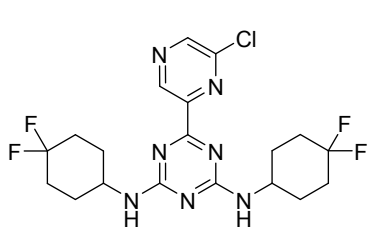
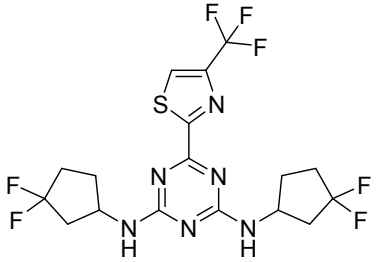
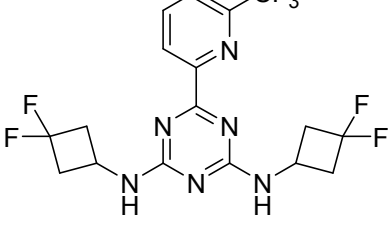
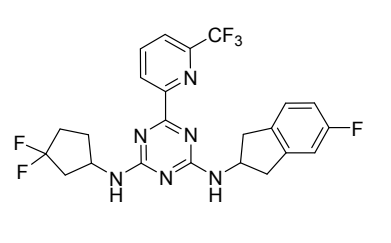
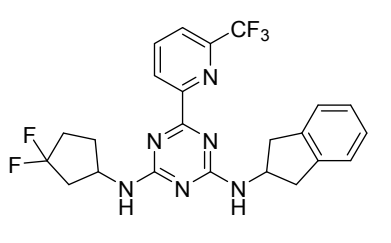
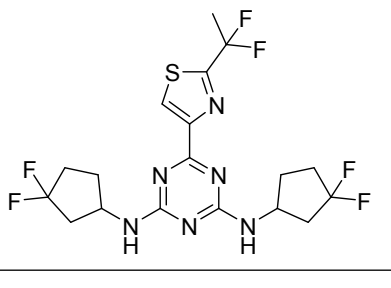
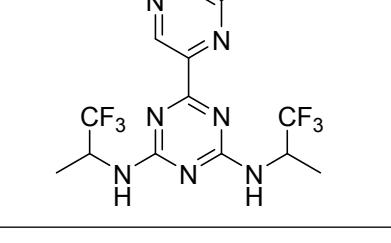
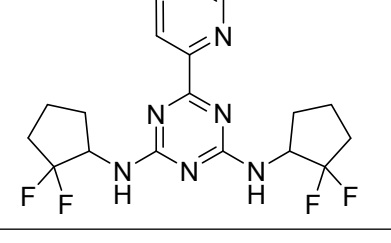
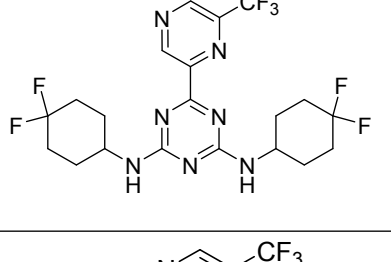
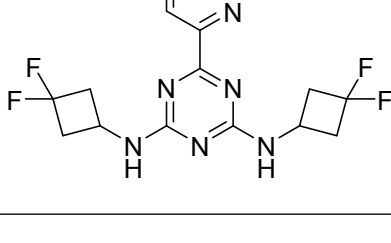
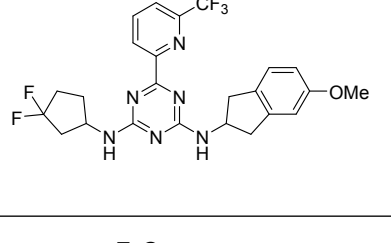
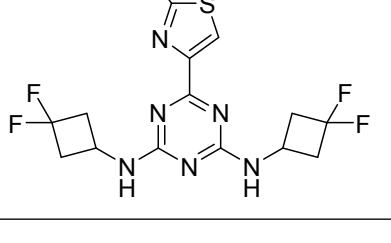
41	
42	
43	
44	
45	
47	
48	
50	
52	
53	
54	
55	
56	

57	Quiral	65	Quiral
58	Quiral	66	Quiral
59	Quiral	67	Quiral
60	Quiral	69	Quiral
61	Quiral	72	Quiral
63	Quiral	73	Quiral
64	Quiral	74	Quiral

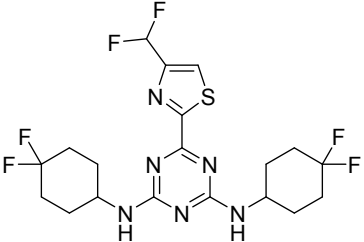
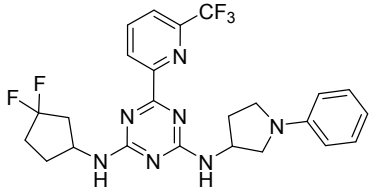
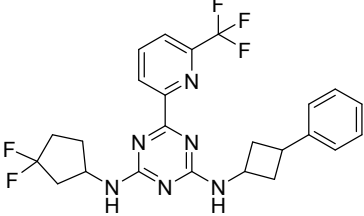
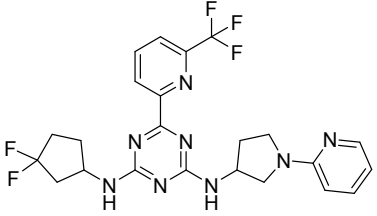
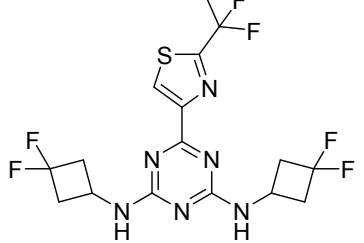
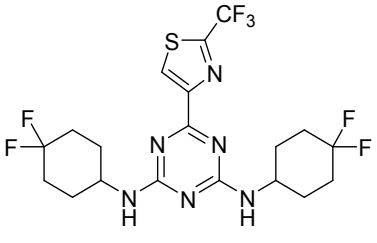
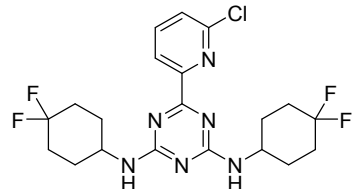
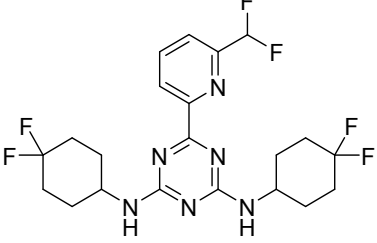
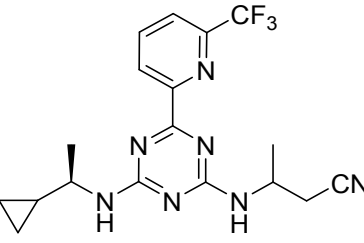
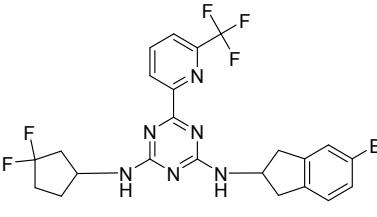
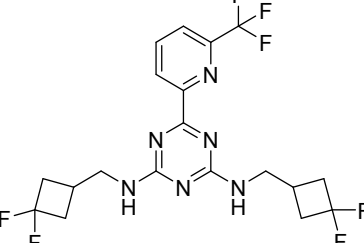
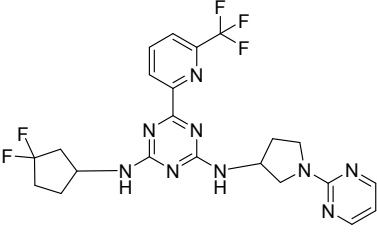
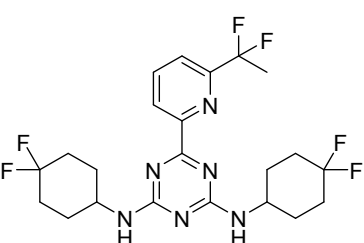
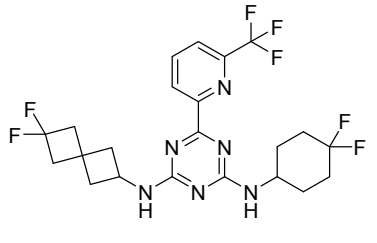
75		82	
76		86	
77		87	
78		90	
79		91	
80		92	
81		93	

94		104	
95		105	
96		110	
100		111	
101		113	
102		114	
103		118	

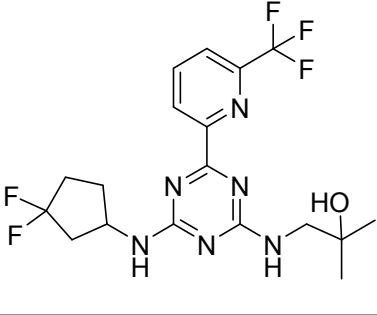
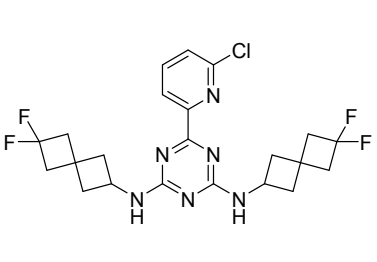
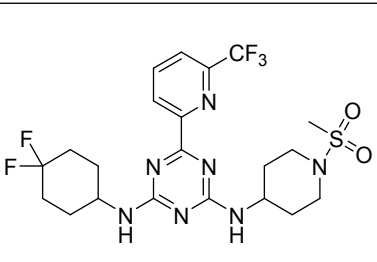
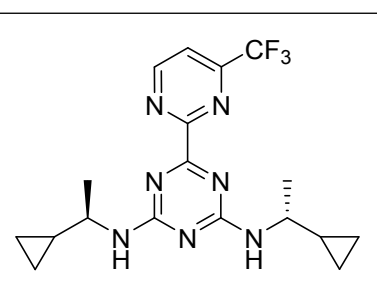
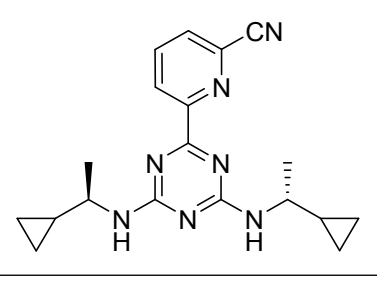
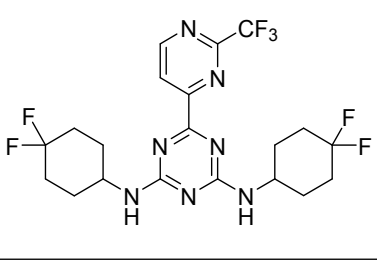
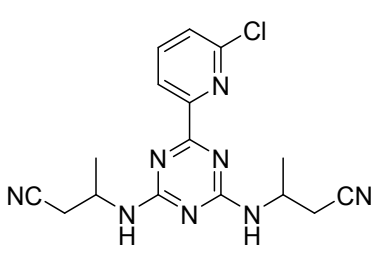
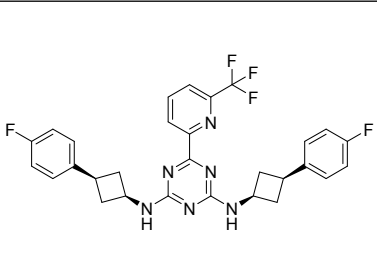
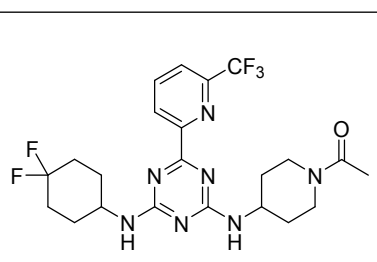
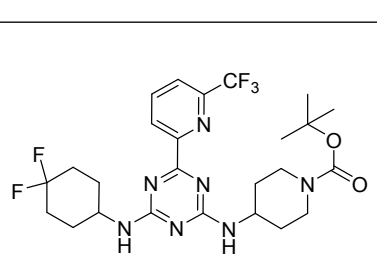
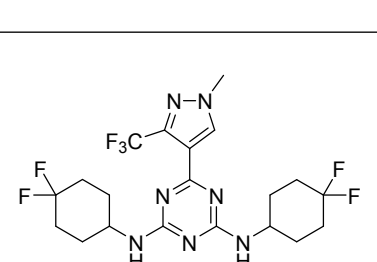
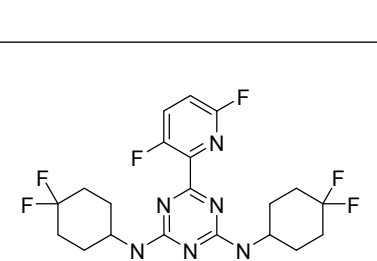
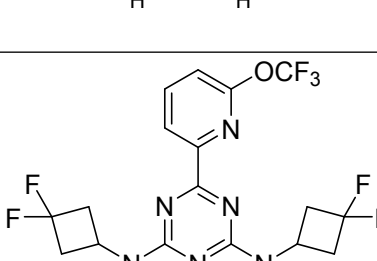
121		135	
126		136	
128		138	
129		141	
130		142	
131		143	
		144	

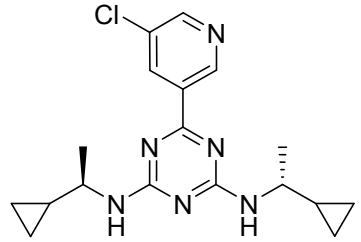
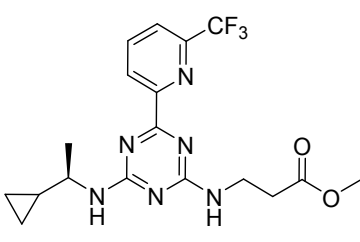
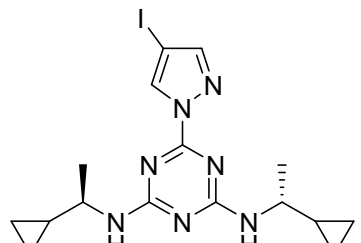
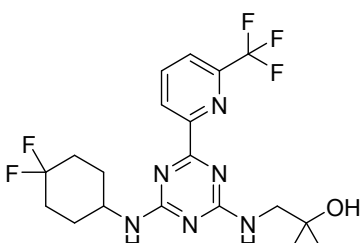
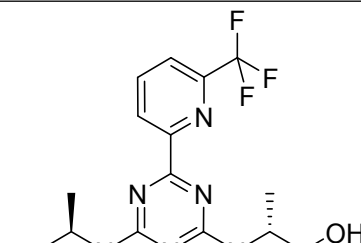
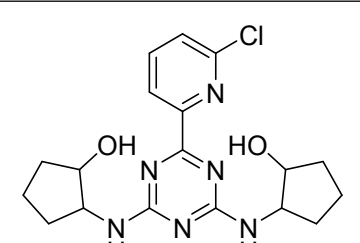
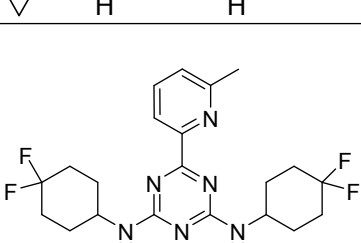
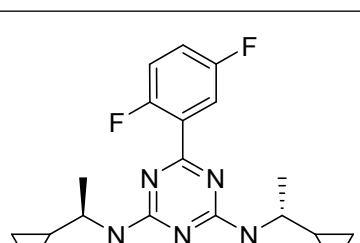
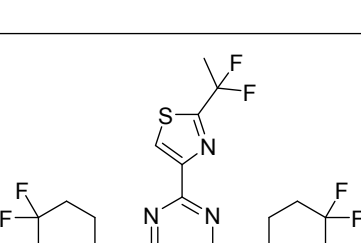
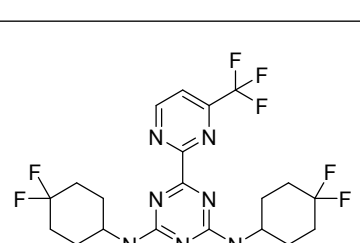
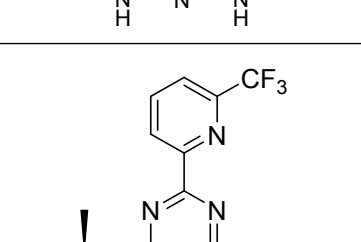
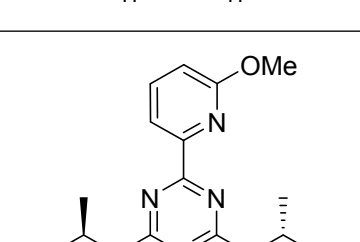
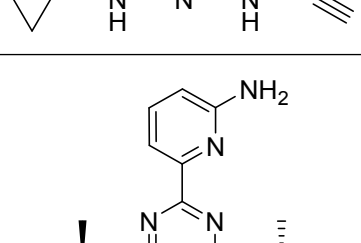
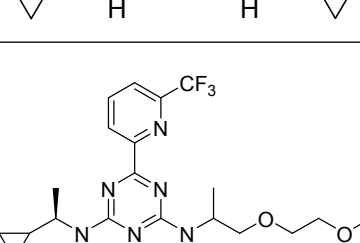
145	
146	
147	
148	
149	
150	
152	
155	
156	
157	
160	
161	
166	
170	

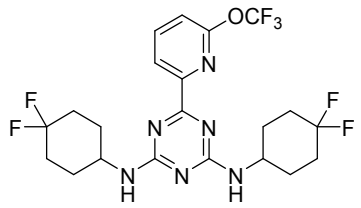
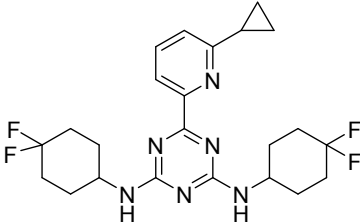
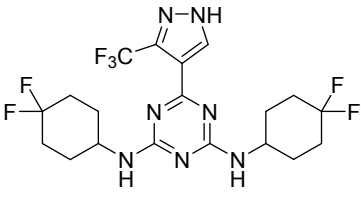
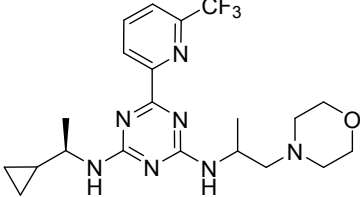
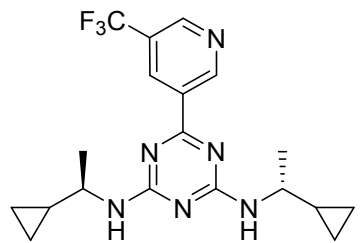
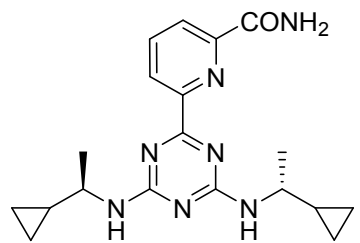
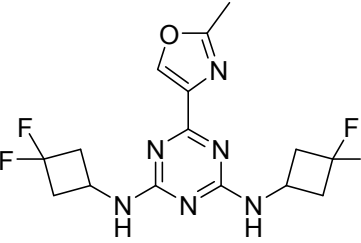
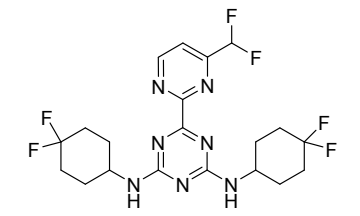
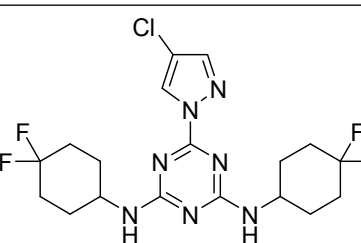
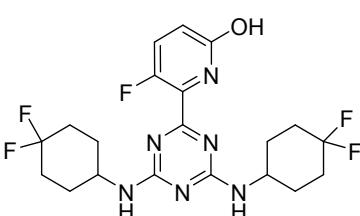
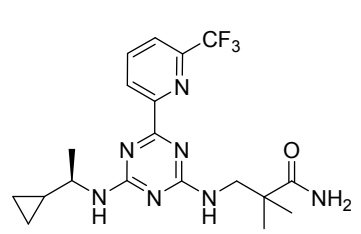
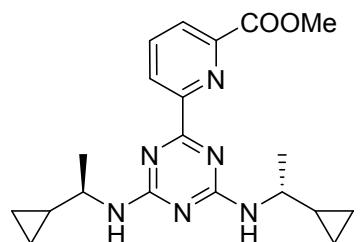
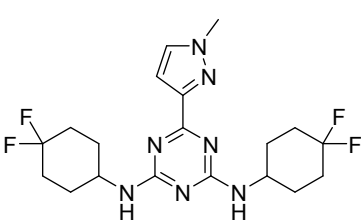
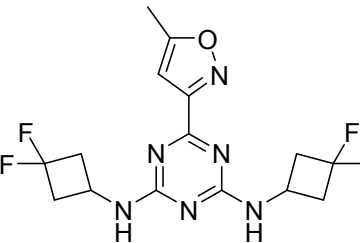
176		188	
180		191	
182		194	
183		196	
184		198	
186		199	
187		203	

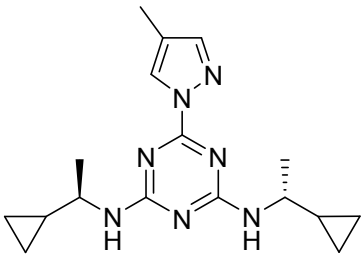
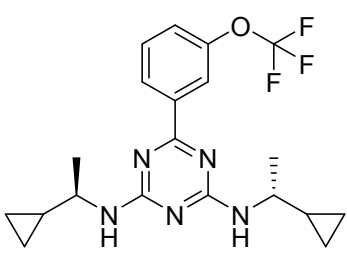
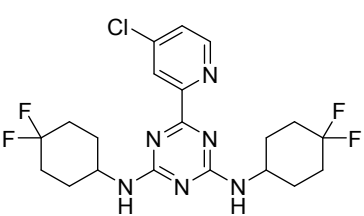
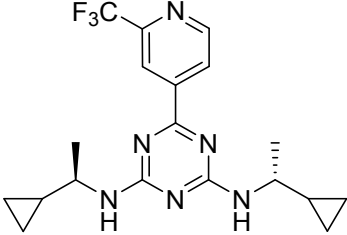
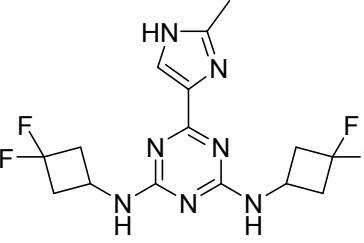
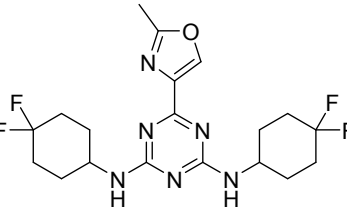
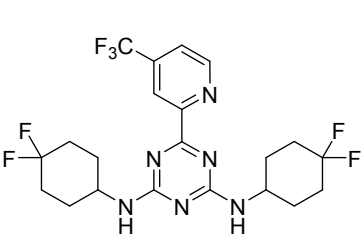
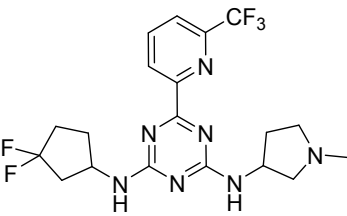
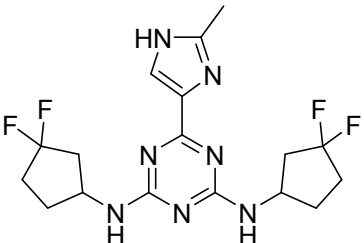
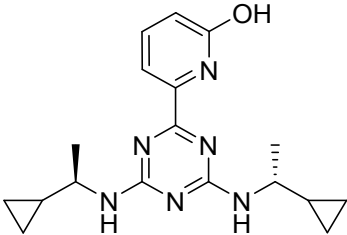
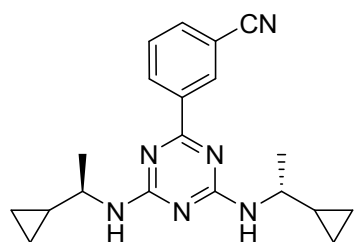
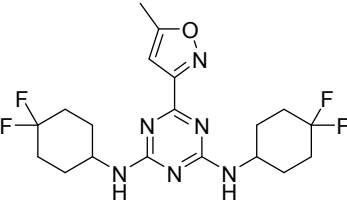
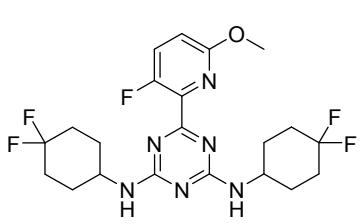
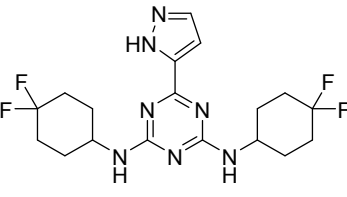
205		219	
208		222	
209		223	
212		224	
214		225	
216		227	
218		228	

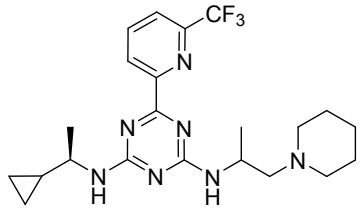
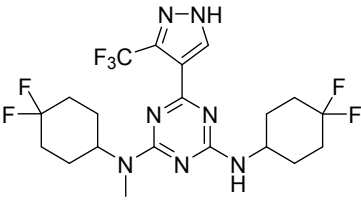
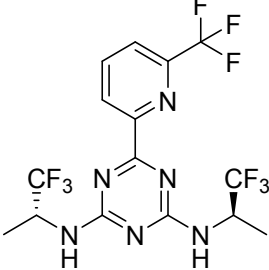
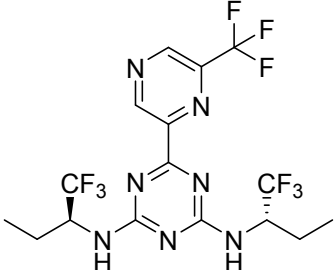
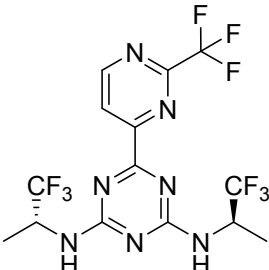
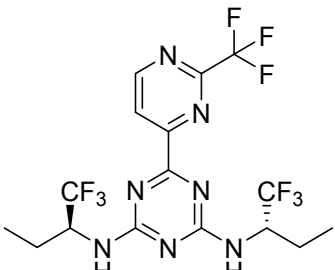
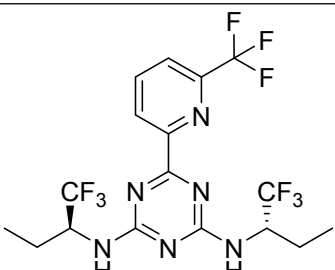
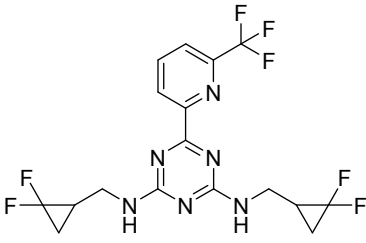
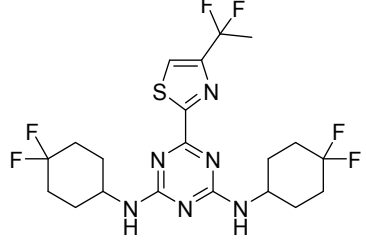
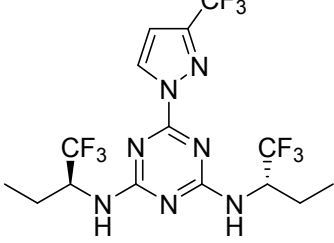
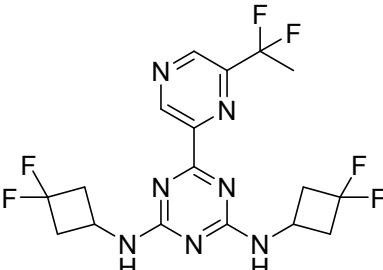
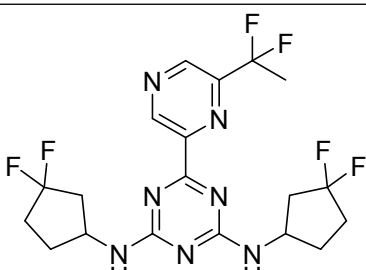
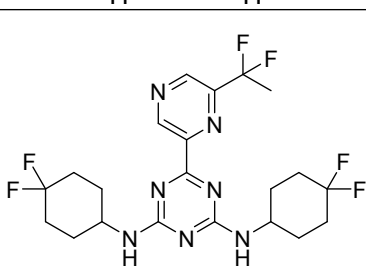
230	
233	
234	
237	
241	
249	
251	
252	
255	
256	
258	
262	
263	

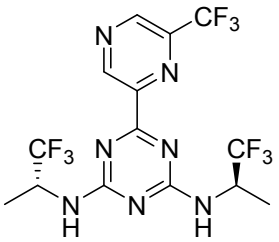
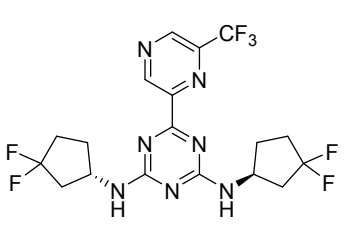
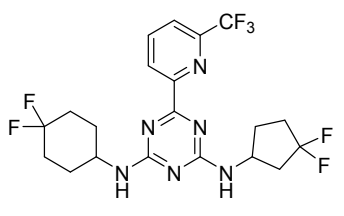
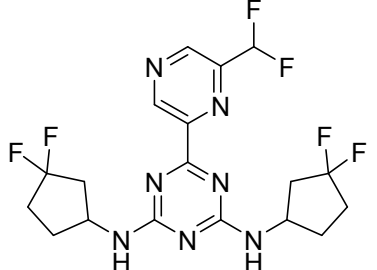
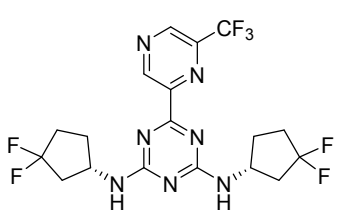
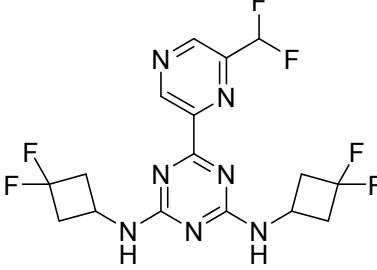
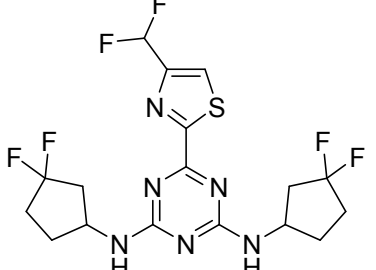
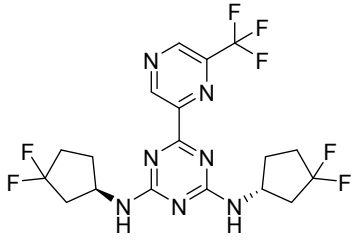
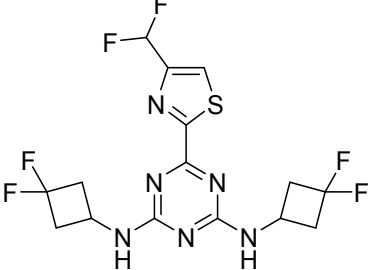
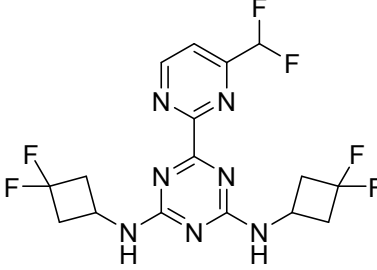
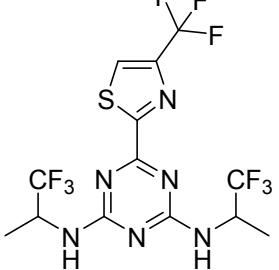
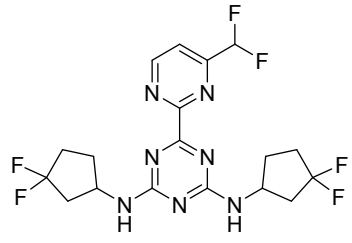
264	
265	
266	
268	
269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	

278		286	
279		287	
281		290	
282		292	
283		293	
284		294	
285		295	

296		305	
297		306	
300		307	
301		308	
302		309	
303		310	
304		311	

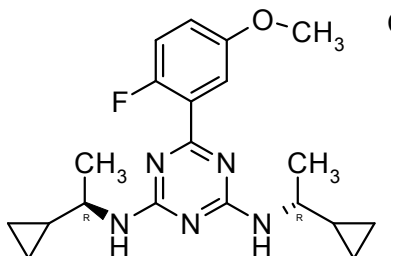
312		322	
314		323	
317		324	
318		326	
319		327	
320		329	
321		330	

331	
334	
335	
339	
344	
345	
346	
354	
357	
363	
366	
370	
374	

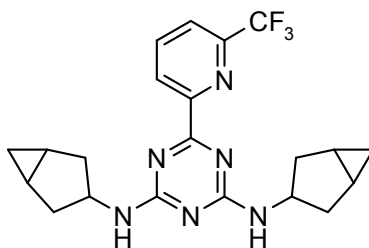
386		406	
395		408	
399		409	
402		410	
403		411	
404		412	

423	y
424	

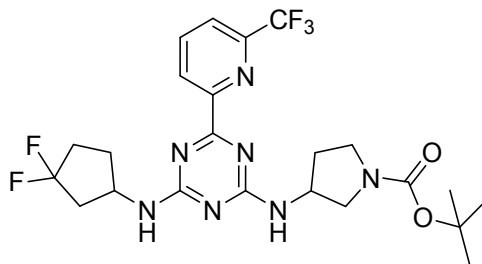
12. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



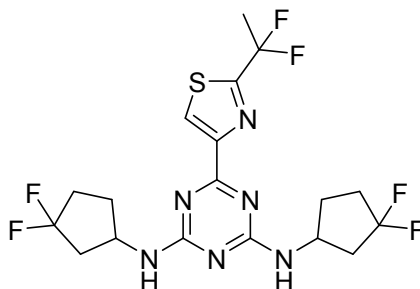
13. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



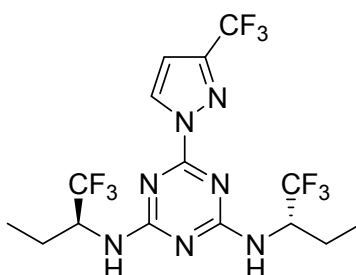
14. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



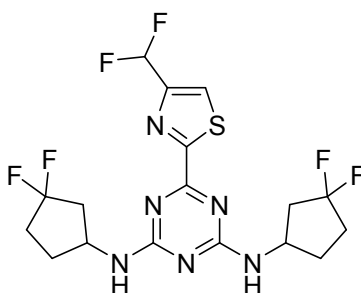
15. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



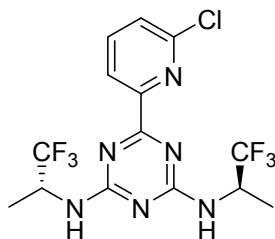
16. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



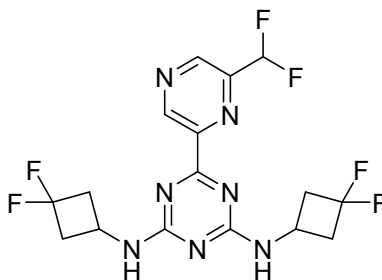
17. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



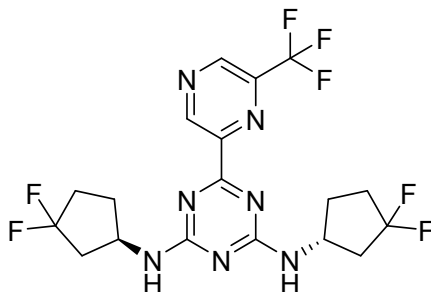
18. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



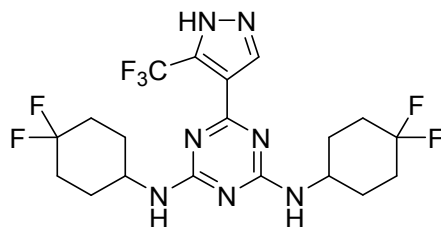
19. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



20. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



21. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.