

321 334

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00058843 00018881 Folios: 10
Fecha (AMD): 2004-10-22 16:35:39
Tramite : 002 PATENTES D 332 PRESENTAC 329 COMPLEME
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Expediente
número 00-058.843.-

1. Me refiero al memorial de sustitución de poder presentado a ese Despacho el 31 de Agosto de 2004.

2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que hubo un cambio de Representante Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica, domiciliada en Beerse, Bélgica.

3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, otorgado a favor de la **SUSCRITA (ALICIA LLOREDA)** y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).

4. Anexo al presente acompaño fotocopia, de

- (a) Documento que acredita a la SUSCRITA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ en los términos del párrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, una sociedad organizada y

32233

existente de conformidad con las leyes de Bélgica, domiciliada en Beerse, Bélgica;

(b) Certificación Notarial expedida el 24 de Agosto de 2004; y

(c) Traducción Oficial No. 2004-10-04-469 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 268641 de 4 de Octubre de 2004.

5. Finalmente, llamo la atención de ese Despacho al hecho de que la copia auténtica del documento que me acredita para actuar como Representante Legal de la sociedad peticionaria, reposa en el Expediente número **98-067.209**.

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

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

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

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

domiciled at Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Belgium.

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

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

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

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

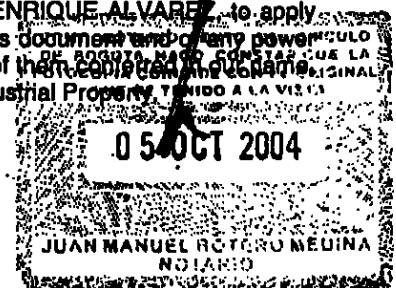
Animismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

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

Dado y firmado

Given and signed this

LUC QUAGHEBEUR
PROXY HOLDER



NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

(ss

Beerse

Hoy de

de 200 , compareció

, a quien conozco y

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

de

JANSSEN

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

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
con fecha , y certifica que de
conformidad con la legislación de dicho País, la
anterior declaración juramentada es prueba
suficiente de que los hechos sobre que ella versa son
ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Gezien door ons, Jozef COPPENS, notaris
verblijvende te B-2350 Vosselaar, België
voor echte verklaring van de handtekening
van *Jan Quaghebeur*
Vosselaar, de 24/12/2004

Vu par nous, Jozef COPPENS, notaire,
résident à B-2350 Vosselaar, Belgique, pour
certification de la signature de *Jan Quaghebeur*
Vosselaar, le 24/12/2004



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

(ss

Beerse

On this day of

200

personally
came

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

of

JANSSEN

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

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

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

APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

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

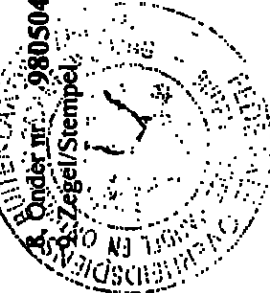
Voor echt verklaard

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

7. Door de Federale Overheidsdiens Buitenlandse Zaken, Buitenlandse
Handelen-ontwikkelingssamenwerking

8. Onder nr.: 9805040831267560

Zegel/Stempel



10. Ondertekening:
C. Melard

324 337

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

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

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

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

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

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

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

Tot bestuurders van de vennootschap werden benoemd:

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

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

Hex René, geboren op 15.03.1951, wonende te Dorpsvaldstraat 200, B-3290 Diest

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

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

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

Poon Christine, geboren op 23.05.1952, wonende te 72 Library Place, Princeton, NJ 08540, USA

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

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

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

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

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

Er werd geen vonnis tot faillietverklaring uitgesproken en er werd geen aanvraag ingediend tot het bekomen van een gerechtelijk akkoord.

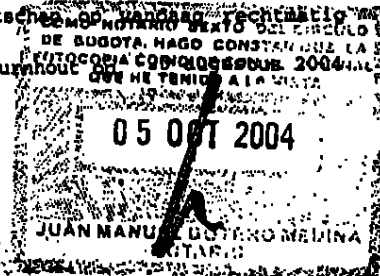
Er is eveneens geen akte tot ontbinding neergelegd, zodat deze vennootschap, vandaag rechtmatig, bestaat en de bovenstaande gegevens juist zijn.

Ter oorkonde waarvan het tegenwoordig getuigschrift wordt afgeleverd, te Turnhout, op 24 augustus 2004.



de griffier,

J. Meyvis



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



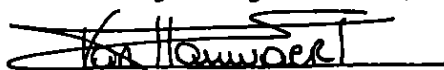
Turnhout, 24 augustus 2004

de wnd. Voorzitter
G.Somers

Gezien in de FEDERALE OVERHEIDSDIENST
JUSTITIE voor legalisatie van de handtekening
van G. Soxers
Brussel, ...

30-08-2004

De gemachtigde ambtenaar,


Y VAN HAUWAERT



APOSTILLE

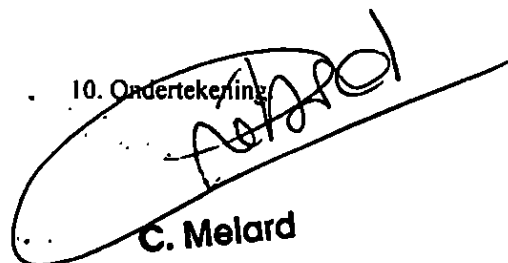
(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

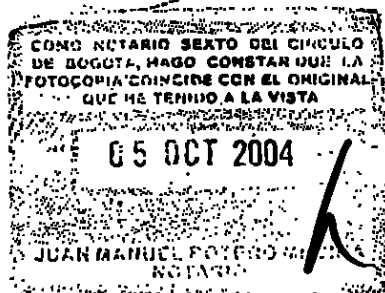
1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Van Hauwaert, Yannick
3. handelend in de hoedanigheid van: Ambtenaar
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: FOD Justitie
Bruxelles

Voor echt verklaard

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




C. Melard



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

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

Firmado por:

Luc Quaghebeur

Titular Encargado

Certificación Notarial (Corporación)

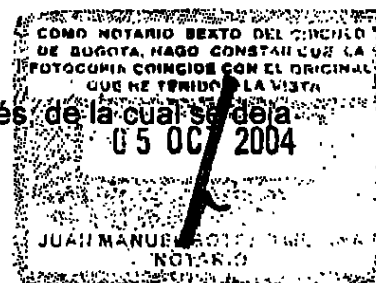
Certificación por la cual se certifica la firma precedente.

(fdo)

Notario Público
Jozef Coppens

Sigue legalización mediante Apostilla

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



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

326 337

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

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

Vosselaar, 24-08-2004.

Sello redondo: Jozef Coppens, Notario de Vosselaar

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Atestada

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

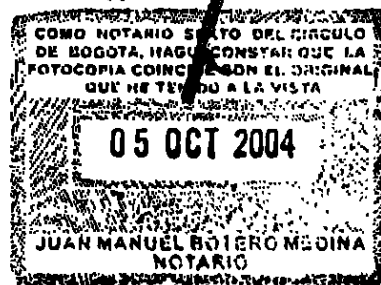
10. firma
[fue firmado]
C. Melard

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

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Bogotá, 2 octubre 2004

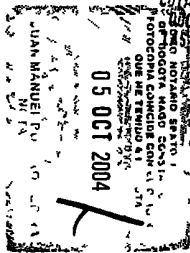
Sylvia E. van Uden
SYLVIA E. VAN UDEN
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL

RESOLUCION No. 111
MINJUSTICIA 1995



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

268641
Sylvia Ven
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
SUFUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT -4 A 11 16

MEB
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D C

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

JUZGADO DE COMERCIO

Acta de empresas

Nieuwe Kaai 41 – 2300 Turnhout

ACTA DE INSCRIPCION

Gastos: 30 euros Nr rep. 2004.00307 ROR 426

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

COMO NOTARIO SEÑTO DEL CIRCULO
NOTARIO
FOTOCOPIA CONFECE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 OCT 2004
NOTARIO

SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCCION E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1118
MINJUSTICIA 1998

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

Se nombraron como directivos de la sociedad a:

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

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

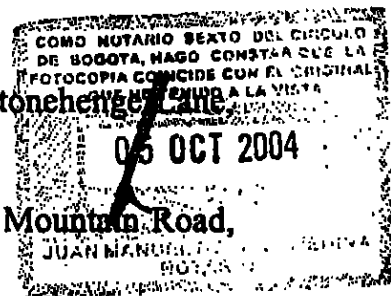
Hex René, nacido el 15.03.1951 con domicilio en Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest.

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

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

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

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



SYLVIA E. VAN DEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINISTERIO DE JUSTICIA 1995

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

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

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

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

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

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

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

El secretario

[fue firmado]

J. Meyvis

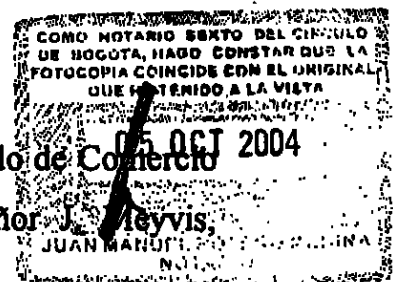
Sello redondo: Juzgado de Comercio de Turnhout

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

Turnhout, 24 de agosto 2004

[fue firmado]

presidente encargado, G. Somers




SYLVIA E. VAN DEN PERRE
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1110
MINJUSTICIA 1998

Sellos:

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

El funcionario autorizado, Y van Hauwaert

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA

Esta Acta pública

2. ha sido firmada por Van Hauwaert, Yannick

3. actuando en calidad de funcionario público

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

Atestada

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

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

8. bajo el nr: 9805040831267340

9. sello

10. firma

[fue firmado]

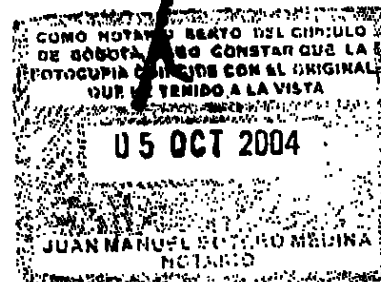
C. Melard

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

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá, 2 octubre 2004

[Firma]
SYLVIA E. VAN UDEN PÉREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1998



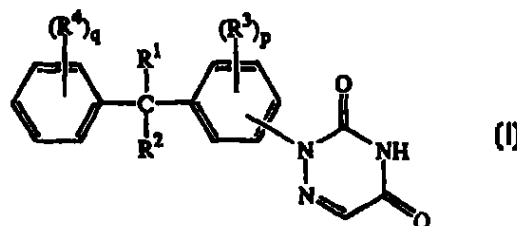
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 253/06, A61K 31/53, C07D 403/10, 417/10		A1	(11) International Publication Number: WO 99/02504
			(43) International Publication Date: 21 January 1999 (21.01.99)
(21) International Application Number: PCT/EP98/04192			(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) International Filing Date: 2 July 1998 (02.07.98)			
(30) Priority Data: 97202117.4 10 July 1997 (10.07.97) EP			
(71) Applicant (for all designated States except US): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): FREYNE, Eddy, Jean, Edgard [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhout- seweg 30, B-2340 Beerse (BE). BOECKX, Gustaaf, Maria [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN WAUWE, Jean, Pierre, Frans [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). DIELS, Gaston, Stanislas, Marcella [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).			
Published With international search report.			

(54) Title: 6-AZAUACIL DERIVATIVES AS IL-5 INHIBITORS

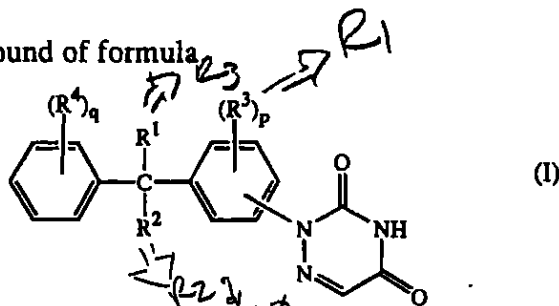
(57) Abstract

The present invention is concerned with the use of compounds of formula (I): the *N*-oxides, the pharmaceutically acceptable addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein *p* represents 0, 1, 2 or 3; *q* represents 0, 1, 2, 3 or 4; *R*¹ represents hydrogen, C₁-alkyl, mono- or di(C₁-alkyl)amino, C₁-alkyloxy, mercapto, C₁-alkylthio, C₃-cycloalkyl, aryl or C₁-alkyl substituted with mono- or di(C₁-alkyl)-amino, C₁-alkyloxy, aryl or Het; *R*² represents cyano or a radical of formula -C(=X)-Y-R⁵; wherein X represents O or S; Y represents O, S, NR⁶ or a direct bond; *R*⁵ represents hydrogen; C₃-cycloalkyl; aryl or optionally substituted C₁-alkyl; and where Y is a direct bond, *R*⁵ may also be halo or Het; *R*³ and *R*⁴ each independently represents halo, haloC₁-alkyl, C₁-alkyl, hydroxy, C₁-alkyloxy, C₁-alkylcarbonyloxy, mercapto, C₁-alkylthio, C₁-alkylsulfonyl, C₁-alkylsulfinyl, haloC₁-alkylsulfonyl, aryl, cyano, nitro, amino, mono- and di(C₁-alkyl)amino or (C₁-alkylcarbonyl)amino; aryl represents phenyl or substituted phenyl; and Het represents an optionally substituted heterocycle; in the manufacture of a medicament useful for treating eosinophil-dependent inflammatory diseases. The invention also relates to novel compounds, their preparation and compositions comprising them.



Claims

1. The use of a compound of formula



a *N*-oxide, a pharmaceutically acceptable addition salt or a stereochemically isomeric form thereof, wherein :

p represents an integer being 0, 1, 2, 3 or 4;

q represents an integer being 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

*R*¹ represents hydrogen, C₁₋₆alkyl, mono- or di(C₁₋₆alkyl)amino, C₁₋₆alkoxy, mercapto, C₁₋₆alkylthio, C₃₋₇cycloalkyl, aryl or C₁₋₆alkyl substituted with mono- or di(C₁₋₆alkyl)amino, C₁₋₆alkoxy, aryl or Het;

*R*² represents cyano or a radical of formula -C(=X)-Y-R⁵; wherein

X represents O or S;

Y represents O, S, NR⁶ or a direct bond;

R⁵ represents hydrogen; C₁₋₆alkyl; C₃₋₇cycloalkyl; aryl or C₁₋₆alkyl substituted with aryl, hydroxy or Het; and where Y is a direct bond, R⁵ may also be halo or Het;

R⁶ represents hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy or arylC₁₋₆alkyl;

each R³ independently represents halo, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl, hydroxy,

C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylcarbonyloxy, mercapto, C₁₋₆alkylthio, C₁₋₆alkylsulfonyl,

C₁₋₆alkylsulfinyl, haloC₁₋₆alkylsulfonyl, aryl, cyano, nitro, amino, mono- and di(C₁₋₆alkyl)amino or (C₁₋₆alkylcarbonyl)amino;

each R⁴ independently represents halo, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl, hydroxy,

C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylcarbonyloxy, mercapto, C₁₋₆alkylthio, C₁₋₆alkylsulfonyl,

C₁₋₆alkylsulfinyl, haloC₁₋₆alkylsulfonyl, aryl, cyano, nitro, amino, mono- and

di(C₁₋₆alkyl)amino or (C₁₋₆alkylcarbonyl)amino;

aryl represents phenyl or phenyl substituted with one, two or three substituents selected from the group comprising halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, haloC₁₋₆alkyl, hydroxy, mercapto, C₁₋₆alkylthio, C₁₋₆alkylsulfonyl, C₁₋₆alkylsulfonyloxy, C₁₋₆alkylsulfinyl, haloC₁₋₆alkylsulfonyl, nitro, cyano, amino, mono- and di(C₁₋₆alkyl)amino and C₁₋₆alkylcarbonylamino; and

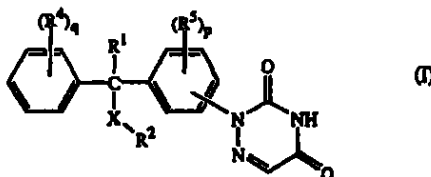
Het represents a heterocycle selected from pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolynyl, pyrazolyl, pyrazolynyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, tetrahydrofuranyl, thienyl, thiolanyl, dioxolanyl, oxazolyl, oxazolynyl, isoxazolyl,

- thiazolyl, thiazolinyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyranyl, pyridazinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dioxanyl, dithianyl, trithianyl, triazinyl, benzothienyl, isobenzothienyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, purinyl, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl and thiazolopyridinyl; said heterocycles each independently may be substituted with one, two or three substituents selected from hydroxy, mercapto, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxy, cyano, amino, nitro, mono- or di(C₁₋₄alkyl)amino, mono- or di(C₁₋₄alkyl)aminocarbonyl, mono- or di(aryl)amino, halo, haloC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxycarbonyl, aryl, furanyl, thienyl, pyridinyl, piperidinyl, C₁₋₄alkylcarbonylpiperidinyl and C₁₋₄alkyl substituted with hydroxy, C₁₋₄alkyloxy, aryl, piperidinyl, amino, mono- or di(C₁₋₄alkyl)amino or C₃₋₇cycloalkyl; in the manufacture of a medicament useful for treating eosinophil-dependent inflammatory diseases.
2. The use of a compound according to claim 1 wherein the eosinophil-dependent inflammatory disease is bronchial asthma.
3. The use of a compound according to claim 1 wherein the eosinophil-dependent inflammatory disease is atopic dermatitis.
4. The use of a compound according to claim 1 wherein the eosinophil-dependent inflammatory disease is allergic rhinitis.
5. The use of a compound according to claim 1 wherein the eosinophil-dependent inflammatory disease is allergic conjunctivitis.
6. The use of a compound according to any one of claims 1 to 5 wherein the 6-azauracil moiety is in the para position relative to the central chiral carbon atom; p is 1 or 2 and one R³ substituent is chloro positioned ortho relative to the central chiral carbon atom; q is 1 or 2 and one R⁴ substituent is chloro in the 4 position.
7. A compound of formula

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: C07D 253/075, 401/12, 403/12, 413/10, 417/10, 495/04, 409/10, 413/12, 417/14, A61K 31/53, C07D 401/14, 413/14 // (C07D 495/04, 213:00, 333:00)	A1	(11) International Publication Number: WO 99/02505 (43) International Publication Date: 21 January 1999 (21.01.99)
(21) International Application Number: PCT/EP98/04191 (22) International Filing Date: 7 July 1998 (07.07.98) (30) Priority Data: 97202118.2 10 July 1997 (10.07.97) EP (71) Applicant (for all designated States except US): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): LACRAMPE, Jean, Fernand, Armand [FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). FREYNE, Eddy, Jean, Edgard [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VENET, Marc, Gaston [FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). BOECKX, Gustaaf, Maria [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	

(54) Title: IL-5 INHIBITING 6-AZAUACIL DERIVATIVES

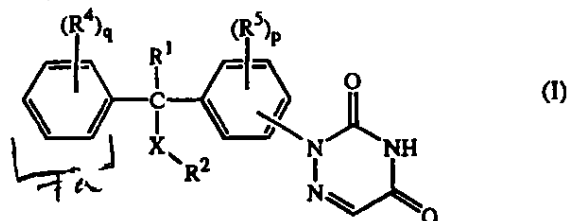


(57) Abstract

The present invention is concerned with the compounds of formula (I) the *N*-oxides, the pharmaceutically acceptable addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, *p* and *q* are 0, 1, 2, 3 or 4 and *q* is also 5; *X* is O, S, NR³ or a direct bond; R¹ is hydrogen, hydroxy, halo, optionally substituted amino, optionally substituted C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, C₃₋₇cycloalkyl or aryl; R² is aryl, Het¹, C₃₋₇cycloalkyl, optionally substituted C₁₋₆alkyl; and if *X* is O, S or NR³, then R² may also be a carbonyl or thiocarbonyl linked substituent; R³ is hydrogen or C₁₋₆alkyl; R⁴ and R⁵ independently are optionally substituted C₁₋₆alkyl, halo, hydroxy, mercapto, C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkylthio, C₁₋₆alkylcarbonyloxy, aryl, cyano, nitro, Het³, R⁶ or NR⁷R⁸; R⁶ is substituted sulfonyl or sulfinyl; R⁷ and R⁸ are hydrogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl, aryl, a carbonyl or thiocarbonyl linked substituent, C₃₋₇cycloalkyl, Het³ and R⁶; R⁹ and R¹⁰ are each independently selected from hydrogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl, phenyl, a carbonyl or thiocarbonyl linked substituent, C₃₋₇cycloalkyl, Het³ and R⁶; R¹¹ is hydroxy, mercapto, cyano, nitro, halo, trihalomethyl, C₁₋₆alkyloxy, carboxyl, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, trihaloC₁₋₆alkylsulfonyloxy, R⁶, NR⁷R⁸, C(=O)NR⁷R⁸, aryl, aryloxy, arylcarbonyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkyloxy, phthalimide-2-yl, Het³ and C(=O)Het³; R¹² and R¹³ are each independently selected from hydrogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl, phenyl, a carbonyl or thiocarbonyl linked substituent, C₃₋₇cycloalkyl and R⁶; aryl is optionally substituted phenyl; Het¹, Het² and Het³ are optionally substituted heterocycles; to processes for their preparation and compositions comprising them. It further relates to their use as a medicine.

Claims

1. A compound of formula



a *N*-oxide, a pharmaceutically acceptable addition salt or a stereochemically isomeric form thereof, wherein :

p represents an integer being 0, 1, 2, 3 or 4;

q represents an integer being 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

X represents O, S, NR³ or a direct bond;

R¹ represents hydrogen, hydroxy, halo, amino, mono- or di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₆alkyl,

10 C₁₋₆alkyloxy, C₃₋₇cycloalkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₄alkyl, mono- or di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl or mono- or di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkylamino;

R² represents aryl, Het¹, C₃₋₇cycloalkyl, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkyl substituted with one or two substituents selected from hydroxy, cyano, amino, mono- or di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkylsulfonyloxy, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, C₃₋₇cycloalkyl, aryl,

15 aryloxy, arylthio, Het¹, Het¹oxy and Het¹thio; and if X is O, S or NR³, then R² may also represent aminocarbonyl, aminothiocarbonyl, C₁₋₄alkylcarbonyl,

C₁₋₄alkylthiocarbonyl, arylcarbonyl or arylthiocarbonyl;

R³ represents hydrogen or C₁₋₄alkyl;

each R⁴ independently represents C₁₋₆alkyl, halo, polyhaloC₁₋₆alkyl, hydroxy, mercapto,

20 C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkylthio, C₁₋₆alkylcarbonyloxy, aryl, cyano, nitro, Het³, R⁶, NR⁷R⁸ or C₁₋₄alkyl substituted with Het³, R⁶ or NR⁷R⁸;

each R⁵ independently represents C₁₋₆alkyl, halo, polyhaloC₁₋₆alkyl, hydroxy, mercapto,

C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkylthio, C₁₋₆alkylcarbonyloxy, aryl, cyano, nitro, Het³, R⁶, NR⁷R⁸ or C₁₋₄alkyl substituted with Het³, R⁶ or NR⁷R⁸;

25 each R⁶ independently represents C₁₋₆alkylsulfonyl, aminosulfonyl, mono- or

di(C₁₋₄alkyl)aminosulfonyl, mono- or di(benzyl)aminosulfonyl,

polyhaloC₁₋₆alkylsulfonyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, phenylC₁₋₄alkylsulfonyl,

piperazinylsulfonyl, aminopiperidinylsulfonyl, piperidinylaminosulfonyl, *N*-C₁₋₄alkyl-*N*-piperidinylaminosulfonyl;

30 each R⁷ and each R⁸ are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl,

hydroxyC₁₋₄alkyl, dihydroxyC₁₋₄alkyl, aryl, arylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl,

C₁₋₄alkylcarbonyl, arylcarbonyl, C₁₋₄alkylcarbonyloxyC₁₋₄alkylcarbonyl,

hydroxyC₁₋₄alkylcarbonyl, C₁₋₄alkyloxycarbonylcarbonyl, mono- or

- di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, arylaminocarbonyl, arylaminothiocarbonyl, Het³aminocarbonyl, Het³aminothiocarbonyl, C₃₋₇cycloalkyl, pyridinylC₁₋₄alkyl, Het³ and R⁶;
- R⁹ and R¹⁰ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, hydroxyC₁₋₄alkyl, dihydroxyC₁₋₄alkyl, phenyl, phenylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, C₁₋₄alkylcarbonyloxyC₁₋₄alkylcarbonyl, hydroxyC₁₋₄alkylcarbonyl, C₁₋₄alkyloxycarbonylcarbonyl, mono- or di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, phenylaminocarbonyl, phenylaminothiocarbonyl, Het³aminocarbonyl, Het³aminothiocarbonyl, C₃₋₇cycloalkyl, pyridinylC₁₋₄alkyl, Het³ and R⁶;
- each R¹¹ independently being selected from hydroxy, mercapto, cyano, nitro, halo, trihalomethyl, C₁₋₄alkyloxy, carboxyl, C₁₋₄alkyloxycarbonyl, trihaloC₁₋₄alkylsulfonyloxy, R⁶, NR⁷R⁸, C(=O)NR⁷R⁸, aryl, aryloxy, arylcarbonyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkyloxy, phthalimide-2-yl, Het³ and C(=O)Het³;
- R¹² and R¹³ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, hydroxyC₁₋₄alkyl, dihydroxyC₁₋₄alkyl, phenyl, phenylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, C₁₋₄alkylcarbonyloxyC₁₋₄alkylcarbonyl, hydroxyC₁₋₄alkylcarbonyl, C₁₋₄alkyloxycarbonylcarbonyl, mono- or di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, phenylaminocarbonyl, phenylaminothiocarbonyl, C₃₋₇cycloalkyl, pyridinylC₁₋₄alkyl and R⁶;
- aryl represents phenyl optionally substituted with one, two or three substituents each independently selected from nitro, azido, halo, hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxy, polyhaloC₁₋₄alkyl, NR⁹R¹⁰, R⁶, phenyl, Het³ and C₁₋₄alkyl substituted with NR⁹R¹⁰;
- Het¹ represents a heterocycle selected from pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, tetrahydrofuranyl, thienyl, thiolanyl, dioxolanyl, oxazolyl, oxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiazolinyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyranyl, pyridazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dioxanyl, dithianyl, trithianyl, triazinyl, benzothienyl, isobenzothienyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, purinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinyl, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, thiazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, imidazo[2,1-*b*]thiazolyl; wherein said heterocycles each independently may optionally be substituted with one, or where possible, two or three substituents each independently selected from Het², R¹¹ and C₁₋₄alkyl optionally substituted with Het² or R¹¹;
- Het² represents a monocyclic heterocycle selected from pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, tetrahydrofuranyl, thienyl, thiolanyl, dioxolanyl, oxazolyl, oxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiazolinyl,

isothiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyranyl, pyridazinyl, dioxanyl, dithianyl, trithianyl and triazinyl; wherein said monocyclic heterocycles each independently may optionally be substituted with one, or where possible, two or three substituents each independently selected from R¹¹ and C₁₋₄alkyl optionally substituted with R¹¹;

Het³ represents a monocyclic heterocycle selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl; wherein said monocyclic heterocycles each independently may optionally be substituted with, where possible, one, two or three substituents each independently selected from C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxy, carboxyl, C₁₋₄alkyloxycarbonyl, C₁₋₄alkylcarbonyl, phenylC₁₋₄alkyl, piperidinyl, NR¹²R¹³, R⁶ and C₁₋₄alkyl substituted with R⁶ or NR¹²R¹³.

2. A compound according to claim 1 wherein R¹ is hydrogen, hydroxy, halo, amino, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy or mono- or di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkylamino.
3. A compound according to claim 1 or 2 wherein R² is aryl, Het¹, C₃₋₇cycloalkyl, or C₁₋₆alkyl substituted with one or two substituents selected from hydroxy, cyano, amino, mono- or di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkylsulfonyloxy, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, C₃₋₇cycloalkyl, aryl, aryloxy, arylthio, Het¹, Het¹oxy and Het¹thio; and if X is O, S or NR³, then R² may also represent aminocarbonyl, aminothiocarbonyl, C₁₋₄alkylcarbonyl, C₁₋₄alkylthiocarbonyl, arylcarbonyl or arylthiocarbonyl.
4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein the 6-azauracil moiety is in the para position relative to the central carbon atom.
5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein q is 1 or 2 and one R⁴ substituent is in the 4 position; and p is 1 or 2 and the one or two R⁵ substituents are in the ortho position relative to the central carbon atom.
6. A composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and, as active ingredient, a therapeutically effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 5.
7. A process for preparing a composition as claimed in claim 6, wherein a pharmaceutically acceptable carrier is intimately mixed with a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 5.
8. A compound as claimed in any one of claims 1 to 5 for use as a medicine.

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

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora
ALICIA LLOREDA
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00058843
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	8832
	Folios	012

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

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 5 a 157) y las reivindicaciones 1 a 21 (Folios: 158 a 193).

La presente solicitud reivindica prioridad europea N° EP99870170.0 y EP99126035.7 de 06 de agosto de 1999 y 27 de diciembre de 1999, respectivamente, y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Inhibidores il-5 no esteroideos, procedimientos e intermediarios para su preparación y composiciones farmacéuticas que comprenden dicho inhibidores".

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados 6-azauracilo inhibidores de IL-5 que son útiles para tratar enfermedades inflamatorias que dependen de eosinófilos, procedimientos e intermediarios para su preparación así como también en composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados. Además se refiere al uso de dichos derivados como medicamentos, y a los procedimientos para marcar un receptor o formar imágenes de un órgano usando dichos derivados.

Según la descripción, el influxo de eosinófilos, que conduce al subsiguiente deterioro de los tejidos, es un importante evento patogénico en enfermedades alérgicas y asma bronquial. La citoquina interleuquina-5 (IL-5) producida principalmente por linfocitos T tales glicoproteína, induce la diferenciación de eosinófilos en la médula ósea, y ceba los eosinófilos para activación en la sangre periférica y sostiene su supervivencia en los tejidos. Por lo tanto, la posibilidad de que los inhibidores de la producción de IL-5 reduzcan la producción, activación y/o supervivencia de los eosinófilos provee un aporte terapéutico para el tratamiento de asma bronquial y enfermedades alérgicas tales como dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis

alérgica, y otras enfermedades inflamatorias que dependen de los eosinófilos.

Los esteroides, que inhiben fuertemente la producción de IL-5 in vitro, han sido usados desde hace mucho tiempo como los únicos fármacos con notable eficacia para asma bronquial y dermatitis atópica, pero causan varias reacciones adversas serias tales como diabetes, hipertensión y cataratas. Por lo tanto, es conveniente disponer de compuestos no esteroideos que tengan capacidad de inhibir la producción de IL-5 en las células T humanas y que tengan muy poca o ninguna reacción adversa.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: compuestos derivados de 6-azauracilo de fórmula I (ver folio: 158).

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/4196.

Claridad de la solicitud:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

De acuerdo con lo anterior, la reivindicación 1 es muy general, es amplia y especulativa, ya que tiene gran cantidad de significados para sus sustituyentes principales y además tiene un amplio número de sustituyentes de los mismos.

En la reivindicación 1 y sus dependientes (ver folio: 158) aparece un sustituyente "Y" con sus significados, pero no se comprende a qué parte de la molécula se encuentra unido.

R2 en las reivindicaciones tiene una serie de significados, pero no están claramente definidos ya que aparecen grupos sustituidos por otros, y tales sustituciones no están lo suficientemente diferenciadas de los grupos que son significados de R2; por ejemplo: "R2 representa: Het1, cicloalquilo C3-7 opcionalmente sustituidos con C(=O)-Z-R14, alquilo C1-6 o alquilo C1-6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de C(=O)-Z-R14, hidroxilo, mercapto... alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R14, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R14, alquilo C1-6,..." puede observarse que, como son tantos los significados y sustituciones de un sustituyente anterior, no se comprende con claridad los significados reales para R2.

El título es bastante amplio y no menciona el grupo principal al que pertenece el compuesto reivindicado.

Al final de la reivindicación 1 y algunas de sus dependientes, aparece una serie de condiciones excluyentes, que también le restan claridad a la solicitud. Hay que recordar que un compuesto reivindicado debe definirse por los sustituyentes que tiene y no por los que no tiene.

Las reivindicaciones 16 y 17 (folio: 192) que se refieren a un procedimiento para preparar un receptor, no son claras puesto que la parte caracterizante no se refiere a

dicha preparación de un receptor sino de un compuesto radio-marcado y a la administración de dicho compuesto a un material biológico que, por lo demás, tampoco está definido, y también a la administración en una composición apropiada. Tampoco se comprende el término "apropiada".

Evaluación de la Unidad de Invención:

El artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo."

Según lo anterior la (s) reivindicación (es) 18 a 21 (folios: 192 y 193), que se refiere(n) a un compuesto de fórmula XXIII, no guarda(n) unidad de invención con las reivindicaciones 1 a 15, que se relacionan con un compuesto de fórmula I, composición del mismo y procedimiento para prepararlo.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "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."

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 06/08/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	WO 99/02504	6-azauracil derivatives as IL-5 inhibitors	21 de enero de 1999
2	WO 99/02505	IL-5 inhibiting 6-azauracil derivatives	21 de enero de 1999

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La presente solicitud menciona compuestos derivados de 6-azauracilo de fórmula I (folio: 158) que son inhibidores de IL-5.

El documento **WO 99/02504** (folios:) menciona compuestos derivados de 6-azauracilo que tienen una estructura química muy semejante a los compuestos de la actual solicitud de patente; la diferencia se encuentra en el significado de R2 que, en la anterioridad, corresponde a un radical de la misma denominación, pero su actividad terapéutica es la misma, es decir, son inhibidores de IL-5.

El documento **WO 99/02505** (folios:) trata sobre compuestos derivados de 6-azauracilo que son inhibidores de IL-5. Comparando su estructura química con la de los compuestos de la presente solicitud, se puede apreciar que solo se presenta una diferencia en una de las sustituciones del carbono quiral que sustituye a su vez al arilo unido al grupo azauracilo.

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades citadas.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 99/02504	1 a 15	Nivel Inventivo
2	WO 99/02505	1 a 15	Nivel Inventivo

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

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 29 SET. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 1477	EXAMINADOR TÉCNICO Código Nº: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código Nº:
------------------------------	---	-----------------------------------