



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-70090

21 EXPEDIENTE N° _____

54 TÍTULO _____
"TIENOPIRIDAZINONAS Y SU USO EN LA MODULACIÓN DE LA
ENFERMEDAD AUTOINMUNE"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____ C07D 513/04 A61K31/519
A61P37/02

71 SOLICITANTE _____ ASTRAZENECA AB

DOMICILIO _____ SÖDERTÄLJE, SUECIA

74 REPRESENTANTE LEGAL _____ ALICIA LLORENDA RICAURTE
T.P. 53.315

22 BOGOTÁ, D C _____ 15 JUL 2005

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05078098 00000000 Folios: 68
 Fecha (AND): 2005-07-15 16:20:48
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 17-08-2005

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección S-151 85 Sodertalje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Sodertalje,
 Suecia

Lugar de Constitución. Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39 690 713 TP 53 215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: GUILLE, Simon, David y INGALL, Anthony, Howard

Dirección AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough,
 Leicestershire LE11 5 RH.

Nacionalidad o Domicilio Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/SE2004/000053

Fecha 15/01/04

Publicación Internacional No. WO 2004/065395 A1

Fecha 05/08/04

⑥

Título (54) "TIENOPIRIDAZINONAS Y SU USO EN LA MODULACIÓN DE LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 513/04 A61K31/519 ; A61P39/02

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SE
 SE

17/01/03
 17/01/03

0300117-9
 0300118-7

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 44.932

Fecha: 16-06-05

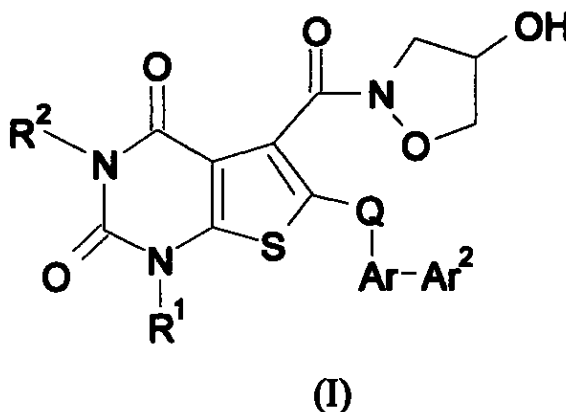
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad
- ☒ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE ALICIA LLOREDA

FIRMA

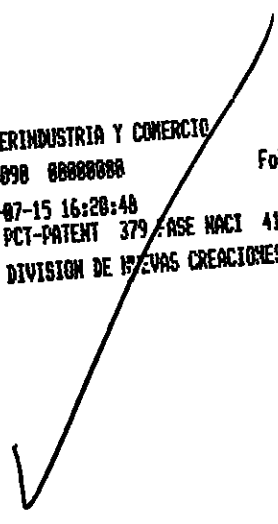
Alicia Lloreda

C C. 39 690 713 Usaquéñ T P 53 215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 05070090 00000000 Folios: 68
Fecha (AMD): 2005-07-15 16:28:40
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2



RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 44,932
FECHA : JUNIO 16 DE 2005

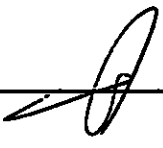
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077691	16/06/2005	8.633,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos, formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros 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 adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar someter a árbitros desistir, porvenir conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

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

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

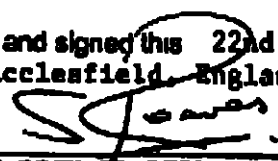
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No 5-83 Sixth Floor our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents,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

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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 and registrations, 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 additionally 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 conciliate, 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

JUAN MANUEL LLOREDA

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

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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 Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado 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).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
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 a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

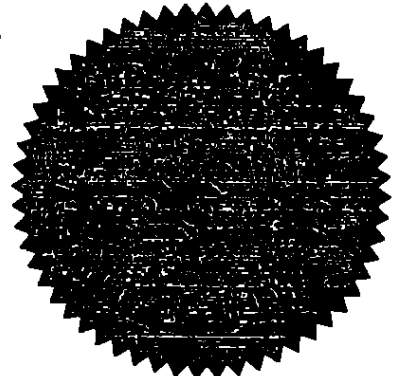
that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Pennsylvania
England

COMO NOTARIO SIENTO DEL CIRCULO
DE SU NOTARIA, HASTA CONCIERTE LA
FOTOCOPIA CONSIDERAR COMO NOTARIO
QUE NOTARIO A...

14 ABR 2005



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le 02 August 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp:
timbre:

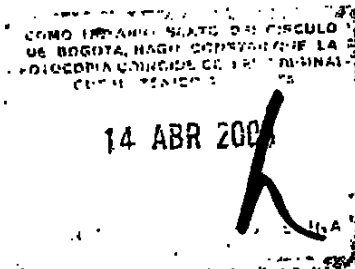
10. Signature: E. M. Fitzgerald



A handwritten signature in dark ink, appearing to be "E. M. Fitzgerald", enclosed within a circular stamp.

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



6

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
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 **AstraZeneca AB**

Firmado por:

 SIMON RICHARD REEVES

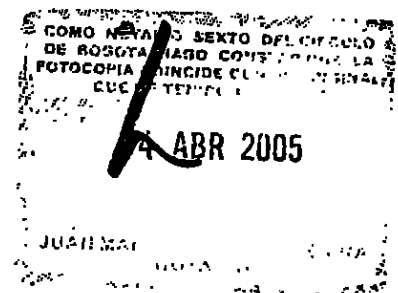
Certificación Notarial

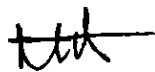
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




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

7

APOSTILLA

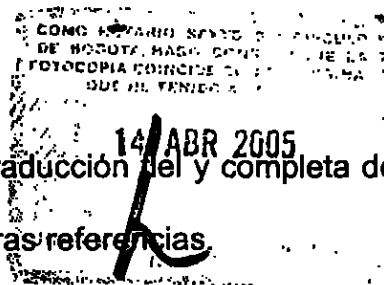
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina
- E.M. Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta 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

7

Expediente No		05070090	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Arte Final			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/ SE 2004/000053
A. CLASIFICACION DE MATERIA		
IPC7: C07D 513/04, A61K 31/519, A61P 37/02 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC7: C07D		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
SE, DK, FI, NO clases como arriba		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
CHEM ABS DATO		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	WO 03008422 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL), Enero 30, 2003 (30.01.2003) --	1-17
P,X	WO 03011868 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL), Febrero 13, 2003 (13.02.2003) --	1-17
X	WO 9854190 A1 ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.), Diciembre 3, 1998 (03.12.1998), ver ejemplos 17-19 --	1-17
X	WO 0012514 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), Marzo 9, 2000 (09.03.2000), ver las reivindicaciones -- -----	1-17
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
° Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		'&' documento miembro de la misma familia de patentes
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
Abril 15, 2004	20-04-2004	
Nombre y dirección de correo de ISA/ Swedish Patent Office Box 5055. S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Funcionario autorizado Carolina Gómez Lager löf/Eö Tel. No. +46 8 782 25 00	

Folios 11 y 12 tarjetas

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE2004/000053

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- ☒ Reivindicaciones Nos.: 15-16
 porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

 Ver próxima hoja
- ☐ Reivindicaciones Nos.:
 porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
- ☐ Reivindicaciones No.:
 porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

- ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
- ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
- ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
- ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

27/02/2004

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 2004/000053

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03008422 A1	30/01/2003	GB 0117583 D	00/00/0000
WO 03011868 A1	13/02/2003	GB 0118479 D	00/00/0000
WO 9854190 A1	03/12/1998	AT 226205 T	15/11/2002
		AU 723708 B	07/09/2000
		AU 729034 B	25/01/2001
		AU 5236798 A	22/06/1998
		AU 7680898 A	30/12/1998
		BR 9809481 A	20/06/2000
		CA 2273215 A	04/06/1998
		CN 1122037 B	24/09/2003
		CN 1264382 T	23/08/2000
		DE 69808765 D,T	24/07/2003
		DK 991653 T	06/01/2003
		EE 4018 B	15/04/2003
		EE 9900539 A	15/06/2000
		EP 0991653 A,B	12/04/2000
		SE 0991653 T3	
		EP 1009261 A	21/06/2000
		ES 2184270 T	01/04/2003
		HU 0003355 A	28/02/2001
		ID 28432 A	00/00/0000
		IL 132763 D	00/00/0000
		JP 2002500666 T	08/01/2002
		NO 995810 A	27/01/2000
		NZ 500853 A	25/05/2001
		PL 337126 A	31/07/2000
		PT 991653 T	28/02/2003
		SE 9702001 D	00/00/0000
		SK 151399 A	16/05/2000
		SK 283589 B	07/10/2003
		TR 9902904 T	00/00/0000
		US 6180635 B	30/01/2001
		US 6209544 B	03/04/2001
		US 6342502 B	29/01/2002
		US 6469014 B	22/10/2002
		US 2002183337 A	05/12/2002
		US 2003191142 A	09/10/2003

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0012514 A1	09/03/2000	AT 253580 T	15/11/2003
		AU 763758 B	31/07/2003
		AU 5767799 A	21/03/2000
		CA 2339664 A	09/03/2000
		DE 69912618 D	00/00/0000
		DK 1107973 T	23/02/2004
		EP 1107973 A,B	20/06/2001
		SE 1107973 T3	
		JP 2002523511 T	30/07/2002
		NZ 509809 A	26/11/2002
		US 6300334 B	09/10/2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/000053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 513/04, A61K 31/519, A61P 37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CHEM. ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03008422 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL), 30 January 2003 (30.01.2003) --	1-17
P,X	WO 03011868 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL), 13 February 2003 (13.02.2003) ---	1-17
X	WO 9854190 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.), 3 December 1998 (03.12.1998), see examples 17-19 --	1-17
X	WO 0012514 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 9 March 2000 (09.03.2000), see the claims -----	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 April 2004

Date of mailing of the international search report

20-04-2004

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Carolina Gómez Lagerlöf/EÖ

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/000053

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

27/02/2004

International application No.

PCT/SE 2004/000053

WO	03008422	A1	30/01/2003	GB	0117583 D	00/00/0000
WO	03011868	A1	13/02/2003	GB	0118479 D	00/00/0000
WO	9854190	A1	03/12/1998	AT	226205 T	15/11/2002
				AU	723708 B	07/09/2000
				AU	729034 B	25/01/2001
				AU	5236798 A	22/06/1998
				AU	7680898 A	30/12/1998
				BR	9809481 A	20/06/2000
				CA	2273215 A	04/06/1998
				CN	1122037 B	24/09/2003
				CN	1264382 T	23/08/2000
				DE	69808765 D,T	24/07/2003
				DK	991653 T	06/01/2003
				EE	4018 B	15/04/2003
				EE	9900539 A	15/06/2000
				EP	0991653 A,B	12/04/2000
				SE	0991653 T3	
				EP	1009261 A	21/06/2000
				ES	2184270 T	01/04/2003
				HU	0003355 A	28/02/2001
				ID	28432 A	00/00/0000
				IL	132763 D	00/00/0000
				JP	2002500666 T	08/01/2002
				NO	995810 A	27/01/2000
				NZ	500853 A	25/05/2001
				PL	337126 A	31/07/2000
				PT	991653 T	28/02/2003
				SE	9702001 D	00/00/0000
				SK	151399 A	16/05/2000
				SK	283589 B	07/10/2003
				TR	9902904 T	00/00/0000
				US	6180635 B	30/01/2001
				US	6209544 B	03/04/2001
				US	6342502 B	29/01/2002
				US	6469014 B	22/10/2002
				US	2002183337 A	05/12/2002
				US	2003191142 A	09/10/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

27/02/2004

International application No.
PCT/SE 2004/000053

WO	0012514	A1	09/03/2000	AT	253580	T	15/11/2003
				AU	763758	B	31/07/2003
				AU	5767799	A	21/03/2000
				CA	2339664	A	09/03/2000
				DE	69912618	D	00/00/0000
				DK	1107973	T	23/02/2004
				EP	1107973	A,B	20/06/2001
				SE	1107973	T3	
				JP	2002523511	T	30/07/2002
				NZ	509809	A	26/11/2002
				US	6300334	B	09/10/2001

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
Agosto 5 de 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/065395 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: C07D 513/04, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, A61K 31/519, A61P 37/02 SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2004/000053 (84) Estados Designados (Al menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Fecha de Registro Internacional: Enero 15 de 2004 (15.01.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0300117-9 Enero 17 de 2003 (17.01.2003) SE
0300118-7 Enero 17 de 2003 (17.01.2003) SE

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

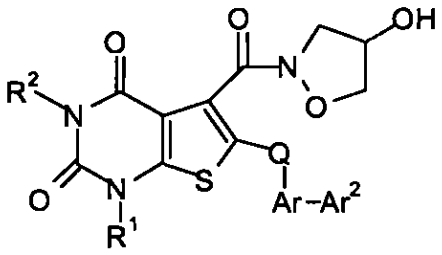
(72) Inventores: e

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): GUILLE, Simon, David [GB/GB]; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5 RH (GB). INGALL, Anthony, Howard [GB/GB]; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5 RH (GB).

(74) Agentes: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY: AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (Al menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,

(54) Título: TIENOPIRIDAZINONAS Y SU USO EN LA MODULACIÓN DE LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a tienopiridazinonas compuestos de la fórmula (I) en donde: R¹, R², Q son como se definió en la descripción, y Ar y Ar² son seleccionados de ciertos sistemas de anillo aromático los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, como se definió en la descripción. También son descritos y reivindicados procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



FOR MORE INFORMATION ON THE PCT SYSTEM, SEE THE PCT HANDBOOK, WHICH IS AVAILABLE FROM THE INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION, CHAMBERLIN, QUEBEC, CANADA.

(43) International Publication Date
5 August 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/065395 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 513/04,
A61K 31/519, A61P 37/02

MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) International Application Number:
PCT/SE2004/000053

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

(22) International Filing Date: 15 January 2004 (15.01.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0300117-9 17 January 2003 (17.01.2003) SE
0300118-7 17 January 2003 (17.01.2003) SE

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG)

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GUILF, Simon,
David [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11
5 RH (GB). INGALL, Anthony, Howard [GB/GB];
AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Lough-
borough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

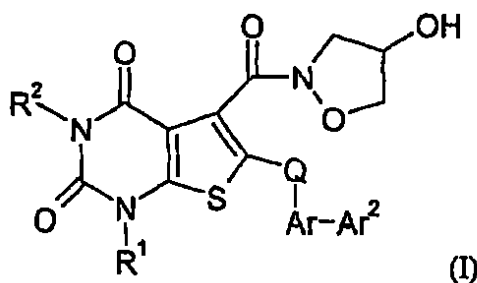
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: THIENOPYRIDAZINONES AND THEIR USE IN MODULATION OF AUTOIMMUNE DISEASE



(57) Abstract: The invention relates to thienopyridazinones compound of
formula (I) wherein: R¹, R² and Q are as defined in the specification, and Ar
and Ar² are selected from certain aromatic ring systems which may be op-
tionally substituted, as defined in the specification. Processes for the prepa-
ration of compounds of formula (I), pharmaceutical compositions contain-
ing them and their use in therapy is also described and claimed.

WO 2004/065395 A1

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100959-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/SE 2004/000053	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15.01.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 17.01.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 513/04, A61K 31/519, A61P 37/02		
Solicitante AstraZeneca AB et al		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluyendo esta carátula.

3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:

a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue:

☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).

☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.

b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases del Reporte
☐	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 19.07.2004	Fecha de terminación de este reporte 20.05.2005
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 667 72 88	Funcionario autorizado Carolina Gómez Lagerlöf/Els Teléfono No. +46 8 782 25 00

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

- ☒ la solicitud internacional según se presentó/ suministro originalmente
☐ la descripción:
 páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

- ☐ las reivindicaciones:
 páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 páginas * _____ las modificaciones (todas con afirmación)según Artículo 19
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

- ☐ los dibujos:
 Páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 Páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 Páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

- ☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
☐ las reivindicaciones, Nos. _____
☐ los dibujos, hojas/ figuras _____
☐ listado de secuencia (especificar) _____
☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar) _____

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2©)..

- ☐ la descripción, páginas _____
☐ las reivindicaciones, Nos. _____
☐ los dibujos, hojas/ figuras _____
☐ secuencia que enumera (especificar) _____
☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar) _____

*si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/SE 2004/000053

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

- ☐
 toda la solicitud internacional
- ☒
 las reivindicaciones Nos. 15-16

porque:

- ☒
 dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 15-16 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (especificar):

Ver Regla 67.1. (iv) del PCT.: Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

- ☐
 la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. _____ son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☐
 las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐
 no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____
- ☐
 el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita
 ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador
 ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma
- ☐
 las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐
 Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

22

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
 PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
 PCT/SE 2004/000053

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-14 y 17	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-14 y 17	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-14 y 17	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Las reivindicaciones revelan tienopirimidodionas y su uso en la modulación de la enfermedad autoinmune.

Los siguientes documentos fueron encontrados:

- A WO 9854190 A1 (ver ejemplos 17-19)
- B WO 0012514 A1

Los documentos A y B revelan compuestos estructuralmente muy similares con la misma actividad de los compuestos reivindicados.

La diferencia entre los compuestos reivindicados y los compuestos en el documento A es la isoxalidina y el anillo aromático Ar2.

El problema a ser resuelto por la presente invención a la luz del documento A es la provisión de derivados de tienopirimidodiona alternativos con actividad inmunomoduladora.

El solicitante no ha mostrado que las diferencias estructurales brinden a los compuestos reivindicados efectos inesperados en comparación con los compuestos conocidos.

Se considera obvio para una persona con conocimientos en el arte modificar compuestos estructuralmente similares para obtener los compuestos reivindicados y llegar a la conclusión de que tendrán la misma actividad.

Así, se considera que las reivindicaciones 1-14 y 17 cumplen el requisito de novedad, pero no el de nivel inventivo.

23

PCT/SE 2004/000053

23

23

23

23

23

CODE	DATE	NTD
ANKOM 30 MAY 2005 GIPS		
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100959-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/SE 2004/000053	International filing date (day/month/year) 15.01.2004	Priority date (day/month/year) 17.01.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 513/04, A61K 31/519, A61P 37/02		
Applicant AstraZeneca AB et al		

- This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of sheets, including this cover sheet.
- This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows:
 - ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
 - ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).
- This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19.07.2004	Date of completion of this report 20.05.2005
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88	Authorized officer Carolina Gómez Lagerlöf/Els Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2004/000053

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

☒ the international application as originally filed/furnished

☐ the description:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the claims:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the drawings:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to the sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to the sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2004/000053

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 15-16

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 15-16

relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2004/000053

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-14 and 17</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	<u>1-14 and 17</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-14 and 17</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The claims disclose thienopyrimidediones and their use in the modulation of autoimmune disease.

The following documents were found:

A WO 9854190 A1 (See examples 17-19)

B WO 0012514 A1

Documents A and B disclose structurally very similar compounds with the same activity as the claimed compounds.

The difference between the claimed compounds and the compounds in document A is the isoxazolidine and the aromatic ring Ar2.

The problem to be solved by the present invention in the light of document A is the provision of alternative thienopyrimidedione derivates with immunomodulating activity.

The applicant has not shown that the structural differences render the claimed compounds' unexpected effects in comparison with the known compounds'.

It is considered obvious to a person skilled in the art to modify structurally similar compounds to obtain the claimed compounds and come to the conclusion that they will have the same activity.

Thus, claims 1-14 and 17 are considered to fulfil the requirement of novelty, but not that of inventive step.

28

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/SE 2004/000053

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 03008422	30.01.2003	16.07.2002	19.07.2001
WO 03011868	13.02.2003	24.07.2002	28.07.2001

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)
--------------------------------	--	---

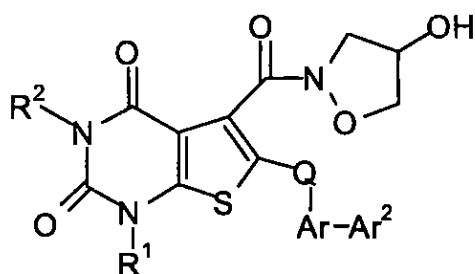
Tienopiridazinonas y su uso en la modulación de la enfermedad autoinmune

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

5

La invención se refiere a tienopiridazinonas compuestos de la fórmula (I):

10



(I)

en donde:

15

R^1 , R^2 , Q son como se definió en la descripción, y Ar y Ar^2 son seleccionados de ciertos sistemas de anillo aromático los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, como se definió en la descripción.

20

También son descritos y reivindicados procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

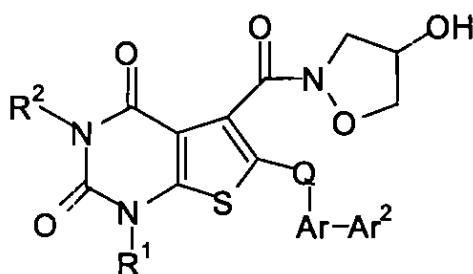
25

Tienopiridazinonas y su uso en la modulación de la enfermedad autoinmune

La presente invención se relaciona con tienopiridazinonas, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso en terapia. La invención también se relaciona con su uso en la modulación de enfermedades autoinmunes.

Las células T juegan un importante papel en la respuesta inmune, sin embargo en la enfermedad auto-inmune las células T son activadas en forma inapropiada contra tejidos particulares y proliferan, por ejemplo causando la inflamación asociada con la artritis reumatoidea. La inhibición de la proliferación de las células T es benéfica en la modulación de la enfermedad autoinmune. La presente invención se refiere a compuestos que son benéficos en la modulación de la enfermedad autoinmune.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

25

en donde:

R^1 y R^2 cada uno representa independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cada uno de los

30

cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;

5 Q es CR^4R^5 donde R^4 es hidrógeno, flúor o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R^5 es hidrógeno, flúor o hidroxí;

Ar es un sistema de anillo aromático de 5- a 10- miembros en donde hasta 4 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre,
10 el sistema de anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos hidroxí), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, o trihaloalquilo, (en donde los grupos alquilo
15 apropiados contienen de 1 a 4 átomos de carbono) alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanóilo de 2 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, nitro, ciano, $-N(R^6)R^7$ y

20 $-(CH_2)_pN(R^8)R^9$, hidroxí, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamoilo, alquilcarbamoilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)carbamoilo, carboxí, $SO_2N(R^8)R^9$;

25 Ar^2 es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno, y el cual puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo
30 de 1 a 4 átomos de carbono (opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos hidroxí), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, o trihaloalquilo, (en donde los grupos alquilo apropiados contienen de 1 a 4 átomos de carbono) alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
35 alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanóilo de 2 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, nitro, ciano, $-N(R^6)R^7$ y $-(CH_2)_pN(R^8)R^9$, hidroxí, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 4

átomos de carbono, carbamoilo, alquilcarbamoilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(C₁₋₄alquilo)carbamoilo, carboxi, SO₂N(R⁸)R⁹;

p es de 1 a 4;

5

R⁶ y R⁷ cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcanoilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 10 7- miembros que contiene opcionalmente un O, S, NH o un grupo Nalquilo adicional;

R⁸ y R⁹ cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcanoilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al 15 cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 7- miembros que contiene opcionalmente un O, S, NH o grupo Nalquilo adicional;

20 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, con la condición de que el compuesto es diferente de 5-[(4S)-4-Hidroxiisoxazolidin-2-ilcarbonil]-1-(isobutil)-3-metil-6-[5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, 6-[3,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil]-5-[(4S)-4- 25 hidroxiiisoxazolidin-2-ilcarbonil]-1-isobutil-3-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona o 6-[3,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil]-5-[(4S)-4-hidroxiiisoxazolidin-2-ilcarbonil]-3-metil-1-propiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona o una sal o solvato 30 farmacéuticamente aceptable del mismo.

Convenientemente R¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y en particular alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente R¹ es etilo, propilo, 35 butilo o ciclopropilo. Más preferiblemente R¹ es etilo, isobutilo, isopropilo o ciclopropilo.

Más preferiblemente R^1 es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como isobutilo o isopropilo.

Preferiblemente R^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como etilo o metilo, Más preferiblemente metilo.

Convenientemente Q es CR^5R^6 donde R^5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R^6 es hidrógeno. Preferiblemente Q es CR^4R^5 donde R^4 y R^5 son ambos hidrógeno.

10

Ejemplos de sistemas de anillo aromático mono- o bi-cíclico de 5 a 10 miembros para Ar incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirrolopiridino, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y quinolilo.

15

Ejemplos de anillos heterocíclicos saturados de 5- a 7- miembros formados por R^6 y R^7 y R^8 y R^9 incluyen morfolina, piperidina, N-alquilpiperidina, pierazina, pirrolidina y similares. Preferiblemente Ar es un sistema de anillo aromático de 5 o 6- miembros en donde hasta 2 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillo esta opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, dihaloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tri haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, ciano, o alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

20

25

Más preferiblemente Ar es un anillo aromático de 5- miembros que contiene dos átomos de nitrógeno y es sustituido como anteriormente.

30

Un ejemplo particular de Ar es un anillo pirazol opcionalmente sustituido.

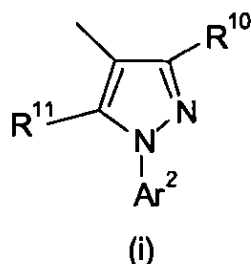
35

Preferiblemente Ar es un anillo pirazol sustituido.

Más preferiblemente Ar es un anillo pirazol di-sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metilo.

Por ejemplo, Ar es un grupo adecuado de sub-fórmula (i)

5



donde R^{10} y R^{11} son independientemente seleccionados de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, dihaloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o trihaloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y Ar^2 es como se definió anteriormente.

En R^{10} y R^{11} son seleccionados de H o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo. En particular, ambos R^{10} y R^{11} son alquilo de 1 a 3 átomos de carbono tal como metilo.

Ar^2 es convenientemente un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros en donde hasta 3 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillo esta opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, dihaloalquilo, trihaloalquilo, oxo, tioxo, ciano, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Preferiblemente Ar^2 es diferente de fenilo. En particular Ar^2 incluye al menos un heteroátomo.

30

Ejemplos de grupos haloalquilo son grupos haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono los cuales incluyen grupos halometilo tal como grupos fluoroetilo. Ejemplos de grupos dihaloalquilo son grupos

dihaloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono que incluyen difluorometilo y diclorometilo. Ejemplos de grupos trihaloalquilo son grupos trihaloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono tal como trifluorometilo.

5

En una realización preferida, Ar² es un anillo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y azufre y es sustituido como anteriormente. Más preferiblemente Ar² es un anillo tiazol sustituido por halógeno, especialmente por flúor.

10

En una realización alternativa de la invención, Ar² es piridina o pirimidina. Los anillos llevan al menos un sustituyente, pero son preferiblemente insustituídos.

15 Preferiblemente Ar² es piridinilo o pirimidinilo.

Compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen:

20 6-[[3,5-dimetil-1-(2-pirimidinil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-5-[[4*S*]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, y6-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-5-[[4*S*]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

25

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Otros compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen (*S*)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(2-tiazolil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-isoxazolidinol

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 Grupos alquilo, solos o como parte de otro grupo, pueden ser de cadena lineal o ramificada. A menos que se afirme lo contrario, pueden contener de 1 a 6, y Preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Se entenderá que un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los dibujos dentro de esta descripción representan solamente una de las formas tautoméricas posibles. Se debe entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica.

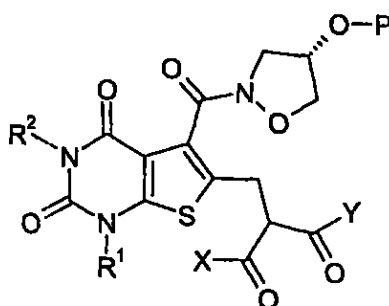
Ciertos compuestos de fórmula (1) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (1) y mezclas que incluyen racematos de los mismos. Éstos también forman un aspecto de la presente invención.

Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden, por ejemplo, incluir de adición ácida de los compuestos de fórmula I como se definió aquí antes que son suficientemente básicos para formar tales sales. Tales sales de adición ácida incluyen por ejemplo sales con ácidos inorgánicos u orgánicos que producen aniones farmacéuticamente aceptables tal como con haluros de hidrógeno (especialmente ácidos clorhídrico o bromhídrico de los cuales es particularmente preferido en ácido clorhídrico) o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o maléico. Las sales convenientes incluyen clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, sulfatos de hidrógeno, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos y tartratos. Además, donde los compuestos de fórmula I son suficientemente ácidos, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas con una base inorgánica u orgánica que produce cationes farmacéuticamente aceptables. Tales sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen por ejemplo una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de magnesio o calcio, una sal de amonio o por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Sales preferidas incluyen una sal de adición ácida tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metansulfonato o *p*-toluensulfonato, o
5 una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio o potasio.

En un aspecto adicional la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) el cual comprende:

10 (a) la reacción de un compuesto de fórmula (II):



15 (II)

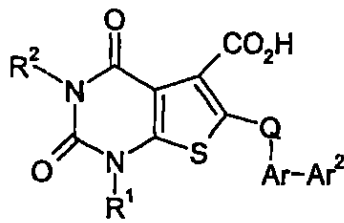
en la cual R^1 y R^2 son como se definió en la fórmula (I) o son derivados protegidos del mismo, y X y Y son seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (opcionalmente sustituido por
20 1, 2 o 3 grupos hidroxilo), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_pN(R^8)R^9$, con un compuesto de fórmula (III):

25



30 donde Ar^2 es como se definió en la fórmula (I) o son derivados protegidos del mismo y G1 es NH, G2 es NH_2 , SH u OH, o

(b) reacción de un compuesto de la fórmula (IV):

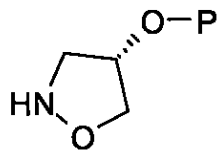


5

(IV)

en la cual R^1 , R^2 , Ar y Ar^2 son como se definió en la fórmula (I) o son derivados protegidos de la misma, con un compuesto de la fórmula (V)

10



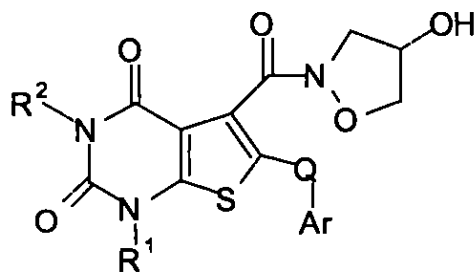
(V)

15

en la cual P es un grupo protector, o

20

(c) Para compuestos de fórmula (I) donde Ar tiene un grupo NH, reaccionando un compuesto de fórmula (VI):



25

(VI)

en la cual R^1 y R^2 son como se definió en la fórmula (I) y Ar es como se definió en fórmula (I) con la condición de que Ar tiene un grupo NH, o son derivados protegidos del mismo, con un compuesto de la fórmula (VII):

5



10 en la cual Ar^2 es como se definió en la fórmula (I) o es un derivado protegido del mismo y L es un grupo saliente,

y opcionalmente después de cada proceso (a), (b) o (c) en cualquier orden

- 15
- Remoción de cualquiera de los grupos protectores
 - Formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

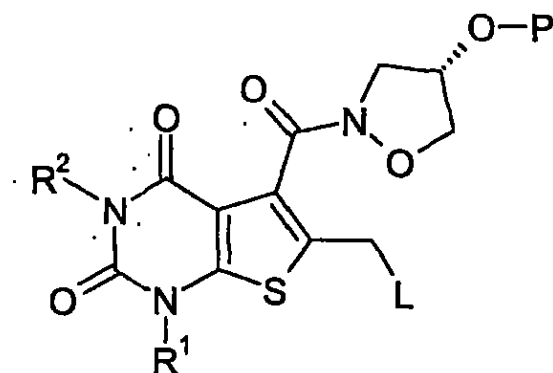
La reacción de los compuestos (II) y (III) es convenientemente llevada a cabo en un solvente inerte como por ejemplo etanol, a
20 una temperatura de desde 0°C a 100°C, preferiblemente de 10°C a 50°C, opcionalmente en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido como por ejemplo ácido trifluoroacético.

La reacción de los compuestos (IV) y (V) es llevada a cabo
25 mediante conversión de la función ácido carboxílico a una forma activada mediante reacción con un agente de acople como por ejemplo EDCI y 1-hidroxibenzotriazol, en un solvente inerte como por ejemplo diclorometano, en la presencia de una base, preferiblemente
30 trietilamina o etildiisopropilamina, a una temperatura desde 0°C a 100°C, preferiblemente de 10°C a 50°C, en la presencia del compuesto (V).

La reacción de los compuestos (VI) y (VII) es llevada a cabo
35 mediante calentamiento en un solvente inerte tal como NMP en la presencia de una base, por ejemplo un carbonato metálico, bajo irradiación con microondas; o mediante uso de condiciones Buchwald catalíticas (o estequiométricas) usando una sal de Cu (I)

con un ligando diamina en un solvente tal como dioxano a una temperatura de aproximadamente 100°C. El grupo L es cualquier grupo saliente conveniente, preferiblemente L es halógeno.

- 5 Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VIII):

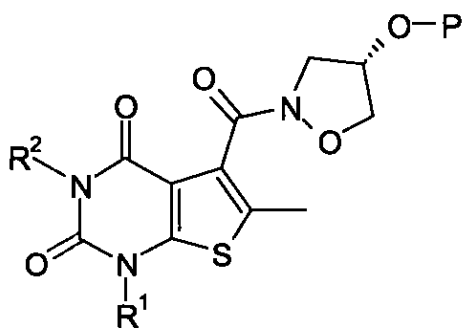


10

(VIII)

- en la cual R¹, R² y P son como se definió anteriormente y L es un
15 grupo saliente con un fragmento nucleofílico de un grupo Ar tal
como una sal de zinc de una beta-dicetona. L es preferiblemente
un halógeno tal como bromo.

- Los compuestos de fórmula (VIII) pueden ser preparados a partir
20 de compuestos de la fórmula (IX):

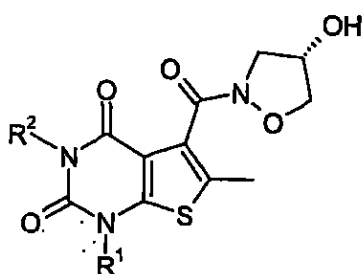


25

(IX)

en la cual R^1 , R^2 y P son como se definió anteriormente mediante, por ejemplo, brominación usando N-bromosuccinamida en un solvente inerte tal como cloroformo bajo una fuente de luz a una temperatura de desde 15°C a 80°C, preferiblemente de 50°C a 70°C.

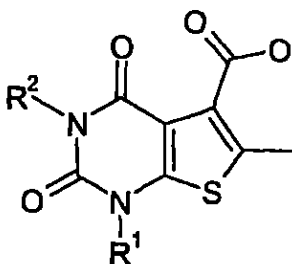
Los compuestos de la fórmula (IX) pueden ser preparados mediante protección de los correspondientes alcoholes de la fórmula (X):



(X)

en la cual R^1 , R^2 y P son como se definió anteriormente mediante, por ejemplo, reacción con un haluro de trialquilsililo en un solvente inerte tal como diclorometano a una temperatura de desde 0°C a 60°C, preferiblemente de 10°C a 30°C, en la presencia de una base tal como imidazol.

Los compuestos de la fórmula (X) pueden ser preparados a partir de ácidos de la fórmula (XI):

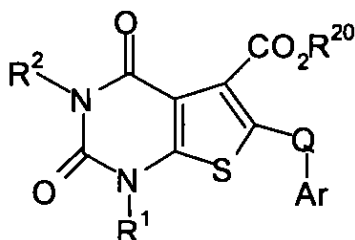


(XI)

en la cual R^1 , R^2 y P son como se definió anteriormente, mediante la formación de un cloruro ácido mediante tratamiento con un reactivo tal como cloruro de oxalilo en un solvente inerte tal como diclorometano a una temperatura de desde 0°C a 60°C , preferiblemente de 10°C a 30°C , seguido por el tratamiento del cloruro ácido resultante con la hidroxiiisooxazolidina en un solvente tal como diclorometano a una temperatura de desde 0°C a 60°C , preferiblemente de 10°C a 30°C en la presencia de una base tal como trietilamina.

Los compuestos de la fórmula (XI) son preparados a partir de los correspondientes ésteres usando condiciones estándar.

Los compuestos de la fórmula (IV) pueden ser preparados a partir de compuestos de la fórmula (XII):



(XII)

en la cual R^1 , R^2 y Ar son como se definió anteriormente, con la condición de que Ar contiene un grupo NH , y R^{20} es un grupo éster que se forma mediante, por ejemplo, reacción con un compuesto de la fórmula (XIII)



en la cual Ar^2 es como se definió anteriormente o mediante reacción con un compuesto Ar^2 donde Ar es como se definió anteriormente con la condición de que Ar contiene un centro de nitrógeno.

5

La reacción de los compuestos (XII) y (XIII) puede ser llevada a cabo en un solvente inerte tal como dioxano a una temperatura de $10^{\circ}C$ a $120^{\circ}C$ en la presencia de una sal de cobre (I) y una alquileo diamina. El grupo R^{20} es un éster que forma un grupo tal como alquilo, especialmente metilo.

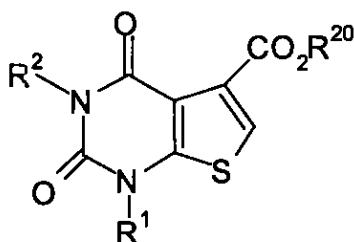
10

La reacción de los compuestos (XII) y Ar^2 puede ser llevada a cabo en un solvente tal como dimetil acetamida a una temperatura de $10^{\circ}C$ a $200^{\circ}C$ en la presencia de una base tal como carbonato de potasio opcionalmente con irradiación de microondas.

15

Un compuesto de la fórmula (XII) puede ser preparado a partir de un compuesto de la fórmula (XV):

20



(XV)

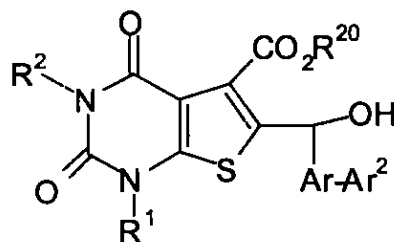
25

en la cual R^1 , R^2 y R^{20} son como se definió anteriormente, mediante reacción con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio en un solvente tal como THF de $-78^{\circ}C$ a $0^{\circ}C$ seguido por la adición de un compuesto de la fórmula (XVI):

30



Los compuestos de la fórmula (IV) son preparados a partir de compuestos de la fórmula (XVII):



(XVII)

en la cual R^1 , R^2 , R^{20} , Ar y Ar^2 son como se definió anteriormente, mediante deoxigenación que usa un ácido fuerte tal como TFA en la presencia de una fuente de hidruro tal como trietilsilano, opcionalmente en un solvente tal como diclorometano a una temperatura de 10°C a 40°C, o mediante activación del grupo hidroxilo mediante esterificación con ácido carboxílico in activado tal como anhídrido trifluoroacético o cloruro de sulfonil metano en un solvente inerte tal como acetato de etilo seguido por hidrogenólisis, por ejemplo usando paladio sobre carbón de 1 a 5 bar a 10°C a 80°C.

Los compuestos de la fórmula (XVII) son preparados a partir de compuestos de la fórmula (XV) como se definió anteriormente mediante reacción con compuestos (XVIII):



en la cual Ar y Ar^2 son como se definió anteriormente usando condiciones análogas a aquellas anteriores para la reacción de los compuestos (XV) y (XVI).

Los compuestos de la fórmula (VI) pueden ser hechos a partir los compuestos de la fórmula (XII) mediante hidrólisis de la función éster (usando un hidroxido de metal alcalino o alcalinoterreo en un

solvente que contiene agua por ejemplo etanol acuoso o metanol acuoso) a una temperatura de desde 0°C a 100°C, o usando ácido mineral acuoso en un solvente inerte a una temperatura de desde 20°C a 100°C, y entonces acoplar el residuo ácido con un compuesto de fórmula (V) en la presencia de un agente de condensación como por ejemplo PiBrOP en un solvente inerte como por ejemplo THF en la presencia de una base tal como trietilamina a una temperatura de desde 0°C a 30°C.

Los materiales de partida como se definieron anteriormente están disponibles comercialmente o pueden ser preparados usando una rutina química conocida en la técnica.

Los compuestos de la invención son útiles debido a que poseen actividad farmacológica en animales humanos y no-humanos. Son indicados como farmacéuticos para uso en el tratamiento (profilaxis) de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas y enfermedades mediadas inmunológicamente que incluyen el rechazo de órganos o tejidos trasplantados y el síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Ejemplos de estas condiciones son:

(1) **(el tracto respiratorio)** enfermedades de la vías respiratorias que incluyen enfermedad pulmonar crónica obstructiva (COPD); asma, tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y por el polvo, particularmente asma crónica o inveterada (e.g. asma tardía e hiper-sensibilidad de las vías respiratorias); bronquitis; rinitis aguda, alérgica, atrófica y rinitis crónica que incluye rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa que incluye rinitis por laringotraqueobronquitis, fibrinosa y pseudomembranosa y escrofulosa; rinitis estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora; sarcoidosis, pulmón de agricultor y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide y neumonía idiopática intersticial;

- 5 (2) **(hueso y articulaciones)** artritis reumatoidea, espondiloartropatías seronegativas (que incluyen espondilitis anquilosante, artritis soriática y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;
- 10 (3) **(piel)** psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreíca, liquen plano, pénfigo, pénfigo ampolloso, epidermolisis ampollosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinófilas cutáneas, uveítis, alopecia areata y conjuntivitis vernal;
- 15 (4) **(tracto gastrointestinal)** enfermedad celíaca, proctitis, gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, alergias relacionadas con la comida que tienen efectos remotos desde el intestino, e.g., migraña, rinitis y eczema;
- 20 (5) **(otros tejidos y enfermedad sistémica)** esclerosis múltiple, ateroesclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematosa, lupus sistémica, eritematosas, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de sezary y púrpura
- 25 trombocitopénica idiopática;
- 30 (6) **(rechazo de aloinjerto)** agudo y crónico que sigue, por ejemplo, transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula, piel y córnea; e injerto crónico versus enfermedad del receptor; y
- (7) cáncer.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se ha definido anteriormente aquí para uso en terapia.

35

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

tal como se ha definido anteriormente aquí en la manufactura de un medicamento para uso en terapia.

5 En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que existan indicaciones específicas por el contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados en forma acorde con lo anterior.

10 Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o se considera de cualquier forma que están en un riesgo incrementado para, la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición
15 particular generalmente incluyen a aquellos que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o a aquellos que han sido identificados por medio de prueba o investigación genética de ser particularmente susceptibles a desarrollar la enfermedad o condición.

20

La invención proporciona adicionalmente un método para efectuar la inmunosupresión (e.g. en el tratamiento de rechazo de aloinjerto) el cual comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la
25 fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como ha sido definido anteriormente aquí.

La invención proporciona aún más un método de tratamiento, o reducción del riesgo de, una enfermedad de las vías respiratorias
30 (e.g. asma o COPD) en un paciente que sufre de, o en riesgo de, dicha enfermedad, el cual comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se ha definido anteriormente aquí.

35

Para los usos terapéuticos anteriormente mencionados la dosificación administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el

desorden indicado. Sin embargo, en general, para efectuar la inmunosupresión, la dosificación diaria del compuesto de la fórmula (1) estará en el rango desde 0.1 mg/kg, preferiblemente desde 0.3 mg/kg, más preferiblemente desde 0.5 mg/kg y aún más preferiblemente desde 1mg/kg hasta e incluyendo 30 mg/kg. Para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, la dosificación diaria del compuesto de la fórmula (1) estará típicamente en el rango desde 0.001 mg/kg hasta 30 mg/kg.

Los compuestos de la fórmula (1) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser utilizados en sí mismos pero serán administrados generalmente en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal/solvato de la fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde 0.05 hasta 99 %p (por ciento en peso), más preferiblemente menos del 80 %p, e.g. desde 0.10 hasta 70 %p, e inclusive más preferiblemente menos del 50 %p, del ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados sobre la composición total.

De esta forma, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se ha definido anteriormente aquí, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La invención comprende además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende la mezcla de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismos tal como ha sido definido anteriormente aquí, con un adjuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la invención puede ser administrada tópicamente (e.g. al pulmón y/o vías respiratorias o a la piel) en la forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de

heptafluoroalcano y formulaciones de polvo seco; o sistémicamente, e.g. por medio de administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o por medio de administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones, o por medio de administración subcutánea o por medio de administración rectal en la forma de supositorios o transdérmicamente.

La capacidad de los compuestos que pueden inhibir la proliferación celular mononuclear de sangre periférica estimulada por PMA/ionomicina puede ser determinada, por ejemplo utilizando el procedimiento expuesto a continuación:

La invención será ilustrada ahora en los siguientes Ejemplos en los cuales, a menos que de otra forma sea establecido:

(i) las evaporaciones se llevaron a cabo por medio de evaporación rotatoria al vacío y los procedimientos de purificación se llevaron a cabo después de la remoción de los residuos sólidos tal como los agentes de secado por filtración;

(ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir en el rango de 18-25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón o nitrógeno;

(iii) los rendimientos son dados únicamente para ilustración y no son necesariamente los máximos obtenibles;

(iv) las estructuras de los productos finales de la fórmula I fueron confirmadas por medio de resonancia magnética nuclear (generalmente protónica) (RMN) y técnicas espectrales de masas; los valores de los desplazamientos químicos de la resonancia magnética protónica fueron medidos sobre la escala delta y las multiplicidades de pico son enseñadas tal como sigue: s, singulete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, ancha; q, quarteto, quin, quintuplete;

(v) los intermediarios generalmente no fueron completamente caracterizados y la pureza se determinó por medio de cromatografía de capa delgada (TLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectrometría de masas (MS), infrarrojo (IR) o análisis de RMN;

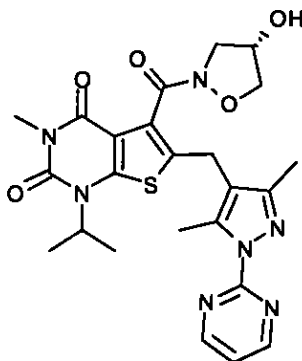
Abreviaturas

2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	DDQ
Dimetilformamida	DMF
Tetrahidrofurano	THF

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

6-[[[3,5-dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[[[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



a) 2-metil-5-(N,N-metiletilamino)-tiofeno-3,4-dicarboxilato de Etil metilo

Etoxicarbonilmetileno trifenil fosforano (33.8 g) en THF seco (200 ml) fue tratado con isotiocianato de isopropilo (10.1 g) a 65°C durante 16 horas bajo nitrógeno. La mezcla fue enfriada a -78°C y se adicionó 3-bromo-2-oxo-butanoato de metilo. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 24h a temperatura ambiente se adicionó más 3-bromo-2-oxo-butanoato de metilo (2.8 g) y la mezcla fue calentada a 60°C durante 16 h. La

reacción enfriada fue vertida en agua (1.5L) y extraída en éter. El
secado y la evaporación dan un aceite que fue cromatografiado
(SiO₂/10:1 de isohexano-acetato de etilo y luego con 5:1 de
isohexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del
5 subtítulo (23.5 g).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.23-1.35(9H, m), 2.26(3H,s), 3.46(1H, m), 3.82(3H, s),
4.2(2H, q), 7.42(1H, br.s)

10 b) 1,2,3,4-tetrahidro-3,6-dimetil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-
tieno[2,3-*d*]pirimidina-5-carboxilato de Metilo.

Cianato de plata (13.5 g) suspendido en tolueno anhidro (90 ml)
bajo nitrógeno fue tratado por goteo con cloruro de acetilo (5.34
15 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 min. Se adicionó el
producto del paso a) (23 g) disuelto en tolueno anhidro (15 ml) y
la mezcla fue agitada durante 72 h. Se adicionó éter (360 ml) y el
material insoluble fue retirado por filtrado y lavado con un pequeño
volumen de éter. Las soluciones orgánicas combinadas fueron
20 lavadas con solución saturada de bicarbonato de sodio, secadas y
evaporadas. El residuo fue tratado con una solución de metóxido
de sodio en metanol (25% en peso, 64 ml) a temperatura ambiente
durante 72 h. La reacción fue enfriada en hielo y tratada con
cloruro de trimetilsililo (50.8 ml) y agitada a temperatura ambiente
25 durante toda la noche. Todos los volátiles fueron removidos *al*
vacío y el residuo repartido entre agua y acetato de etilo. El secado
y la evaporación de la solución orgánica deja un residuo, el cual fue
cromatografiado (SiO₂/ con 2:1 de isohexano-acetato de etilo y
luego con 3:2 de isohexano-acetato de etilo) para aislar el
30 componente mayor (12.2 g). Este fue tomado en DMF seco (150
ml) con carbonato de potasio (6.95 g) y yoduro de metilo (7.1 g)
durante 72 h a temperatura ambiente. La mezcla fue vertida en
agua (2L), acidificada y extraída en éter. Lavada con salmuera, el
secado y evaporación dan un sólido que fue hervido en isohexano
35 (200 ml) que contiene acetato de etilo (3 ml). Al enfriarse el sólido
precipitado amarillo pálido fue recolectado y secado, para producir
el compuesto del subtítulo (10.5 g).

MS (APCI) $[M+H]^+$ 297

$\delta^1H_{CDCl_3}$ 1.6(6H, d), 2.44(3H, s), 3.37(3H, s), 3.95(3H, s), 4.66(1H, br)

5

c) Acido 1,2,3,4-Tetrahidro-3,6-dimetil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidina-5-carboxílico.

A una solución del producto del paso b) (3.81 g) en THF (50 ml) y metanol (5 ml) se adicionó NaOH 1N (25.7 ml) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 18 horas. Fue acidificada con HCl 2.5N y extraída con DCM, los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (3.40 g)

15

MS (ESI) 283 $[M+H]^+$

d) 5-[[[(4S)-4-Hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-3,6-dimetil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

20

A una suspensión del producto de la parte c) (3.40 g) en DCM (50 ml) se adicionó cloruro de oxalilo (1.16 ml) y DMF (10 μ l) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 2 hr. La solución de ácido clorhídrico se adicionó a una suspensión de clorhidrato de (S)-4-isoxazolidinol (1.51 g) y trietilamina (3.52 ml) en DCM (20 ml) a 0°C bajo nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. Se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna sobre sílica, eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (2.52 g).

25

30

MS (ESI) 354 $[M+H]^+$

δ^1H_{DMSO} 1.50-1.52 (6H, m), 2.30-2.34 (3H, m), 3.18-3.19 (3H, m), 3.42-4.08 (4H, m), 4.59-4.74 (2H, m), 5.49-5.50 (1H, m)

35

e) 5-[[[(4S)-4-[[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-isoxazolidinil]carbonil]-3,6-dimetil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

5 A una solución del producto de la parte d) (2.52 g) en DCM (30 ml) se adicionó imidazol (0.53 g) y cloruro de tert-butildimetilsililo (1.18 g) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 24 horas. Fue acidificada con HCl 1N y se extrajo con DCM, los extractos orgánicos fueron lavados con agua, secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y evaporados bajo presión reducida. El
10 residuo fue purificado por cromatografía en columna sobre silica, eluyendo con i-hexano/acetato de etilo (3:1) seguido por i-hexano/acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del sub-título (2.42 g).

15

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.09 (6H, d), 0.86 (9H, s), 1.50 (6H, d), 2.31-2.34 (3H, m), 3.18-3.19 (3H, m), 3.44-4.15 (4H, m), 4.50-4.97 (2H, m)

f) 6-Bromometil-5-[[[(4S)-4-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

20

A una solución del producto de la parte e) (2.42 g) en cloroformo (100 ml) se adicionó N-bromosuccinimida (1.01 g) y la mezcla se calentó bajo reflujo mientras se irradia con una lampara de tungsteno de 300W durante 2 hr. Fue enfriada, lavada con
25 solución de NaOH 1N, lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (2.83 g)

30 MS (ESI) 546 y 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$

g) 6-(2-Acetil-3-oxobutil)-5-[[[(4S)-4-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

35

Una solución del producto de la parte f) (2.83 g) e hidrato de acetilacetato de zinc (1.47 g) en cloroformo (50 ml) se calentó bajo reflujo durante 1 hr. Fue enfriada, lavada con solución de

bicarbonato de sodio, filtrada a través de celita, lavada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (2.93 g)

5 MS (ESI) 566 [M+H]⁺

h) 5-[[[(4S)-4-[[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-isoxazolidinil]carbonil]-6-[[3,5-dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-d]pirimidina-
10 2,4(1H,3H)-diona

A una solución del producto de la parte g) (0.73 g) en cloroformo (25 ml) se adicionó pirimidin-2-ilhidrazina (0.27 g) y la mezcla se agitó durante 48 hr. Fue lavada con agua, secada sobre sulfato de
15 magnesio anhidro, filtrada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna sobre silica, eluyendo con i-hexano/acetato de etilo (1:1) seguido por i-hexano/acetato de etilo (1:4) para dar el compuesto del subtítulo (0.43 g).

20 MS (ESI) 640 [M+H]⁺

i) 6-[[[3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[[[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-
25 d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

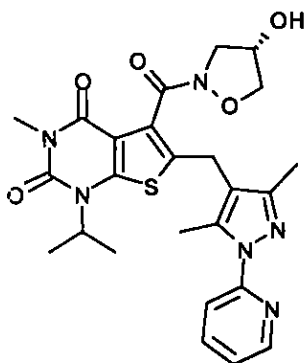
Una solución del producto de la parte h) (0.43 g) y ácido trifluoroacético (0.5 ml) en DCM (10 ml) fue agitada durante 72 hr. Fue concentrada al vacío, diluida con solución de bicarbonato de sodio, y extraída con acetato de etilo, los extractos orgánicos se
30 lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna sobre silica, eluyendo con acetato de etilo y luego con acetato de etilo/metanol (9:1) para dar el compuesto del título (30 mg).

35 MS (APCI) 526 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.44-1.46 (6H, m), 2.16-2.19 (3H, m), 2.53-2.55 (3H, m), 3.17-3.19 (3H, m), 3.48-4.14 (6H, m), 4.38 (1H, s, br), 4.60-4.80 (1H, m), 5.48-5.52 (1H, m), 7.46 (1H, dt), 8.87 (2H, t)

Ejemplo 2

**6-[[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-
 5 [[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-
 metiletil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona**



a) _____ 5-[[[(4S)-4-[[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-
 10 isoxazolidinil]carbonil]-6-[[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-
 il]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-
 diona

A una solución del producto del ejemplo 1 parte g) (0.73 g) en
 15 cloroformo (25 ml) se adicionó piridin-2-ilhidrazina (0.28 g) y la
 mezcla se agitó durante 48 hr. Fue lavada con agua, secada sobre
 sulfato de magnesio anhidro, filtrada y evaporada bajo presión
 reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna
 sobre sílica, eluyendo con i-hexano seguido por i-hexano/acetato
 20 de etilo (1:1) para dar el compuesto del subtítulo (0.28 g).

MS (ESI) 639 [M+H]⁺

b) **6-[[[3,5-Dimetil-1-(2-pyridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[[(4S)-4-
 25 hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-
 d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona**

Una solución del producto de la parte a) (0.28 g) y ácido
 trifluoroacético (0.5 ml) en DCM (10 ml) se agitó durante 72 hr.
 Fue concentrada al vacío, diluida con solución de bicarbonato de
 30 sodio, y extraída con acetato de etilo, los extractos orgánicos se
 lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se

filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna sobre silica, eluyendo con acetato de etilo y luego con acetato de etilo/metanol (49:1) para dar el compuesto del título (88 mg).

5 MS (APCI) 525 $[M+H]^+$

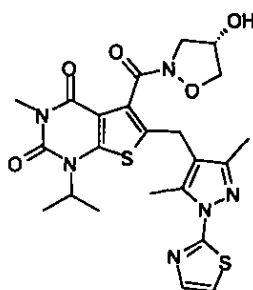
δ^1H_{DMSO} 1.44-1.47 (6H, m), 2.17-2.19 (3H, m), 2.56-2.58 (3H, m), 3.47-4.14 (6H, m), 4.38 (1H, s, br), 4.60-4.80 (1H, m), 5.51-5.52 (1H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.80 (1H, d), 7.95 (1H, dt), 8.45-8.47 (1H, m)

10

Ejemplo 3

(S)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(2-tiazolil)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-yl]carbonil]-4-isoxazolidinol

15



Una mezcla de (S)-2-[[6-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-
20 d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-isoxazolidinol (237mg), 2-bromotiazol (237mg), yoduro de cobre (I) (20mg), *trans*-ciclohexan-1,2-diamina (15mg) y carbonato de potasio (145mg) fue calentada a 100°C en 1,4-dioxano (1ml) durante 24hrs. La mezcla de reacción se concentro hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía
25 sobre SiO₂ (Cartucho Biotage) (eluyendo con EtOAc al 5% de MeOH en EtOAc) y posteriormente por cromatografía en fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (110mg).

MS (APCI +ve) M+H = 531.1

30 $^1H_{DMSO, 120^\circ C}$ 1.47 (6H, d), 2.17 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.46 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.89-3.95 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.46 (1H, sep), 4.70 (1H, s), 5.08 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.56 (1H, d).

Datos Farmacológicos

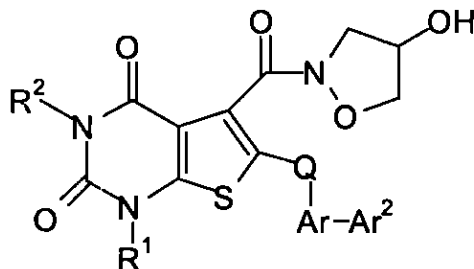
Inhibición de la proliferación celular mononuclear de sangre periférica estimulada por PMA/ionomicina

El ensayo para la proliferación PBMC (celular mononuclear de sangre periférica) estimulada por PMA/ionomicina se desarrolló en placas de microtítulo de 96 pozos de fondo plano. Los compuestos se prepararon como soluciones patrón 10mM en dimetil sulfóxido. Se preparó una dilución de 50 veces de esto en RPMI y se prepararon diluciones seriadas a partir de esta solución. Se añadieron 10 μ l del patrón diluido 50 veces, o diluciones de éste, al pozo para proporcionar concentraciones en el ensayo que partieran desde 9.5 μ M y fueran descendiendo. Dentro de cada pozo se colocó PBMC 1 x 10⁵, preparado a partir de sangre periférica humana de un donante único, en medio RPMI1640 complementado con 10% de suero humano, glutamina 2mM y penicilina/estreptomicina. Se añadieron acetato miristato de forbol (PMA) (0.5ng/ml de concentración final) e ionomicina (500ng/ml de concentración final) a estas células en medio RPMI1640 complementado (tal como anteriormente) de tal forma que el volumen final del ensayo fuera 0.2ml. Se incubaron las células a 37°C en una atmósfera humidificada a 5% de dióxido de carbono durante 72 horas. Se adicionó ³H-Timidina (0.5 μ Ci) para las 6 horas finales de la incubación. Se determinó entonces el nivel de la radioactividad incorporada por las células y ésta es una medida de la proliferación.

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos exhiben un valor IA₅₀ de menos de 1 x 10⁻⁶ M en la prueba anterior. De los ejemplos específicos, el ejemplo 1 tuvo un PIA₅₀ de 8.3 y el Ejemplo 3 tuvo un PIA₅₀ de 9.07 en la prueba anterior.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (1):



(I)

en donde:

- 10 R^1 y R^2 cada uno representa independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de
- 15 halógeno;

Q es CR^4R^5 donde R^4 es hidrógeno, flúor o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R^5 es hidrógeno, flúor o hidroxí;

- 20 Ar es un sistema de anillo aromático de 5- a 10- miembros en donde hasta 4 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 4
- 25 átomos de carbono (sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos hidroxí), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, o trihaloalquilo, (en donde los grupos alquilo apropiados contienen de 1 a 4 átomos de carbono) alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de
- 30 1 a 4 átomos de carbono, alcocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilo de 2 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, nitro, ciano, $-N(R^6)R^7$ y

$-(CH_2)_pN(R^8)R^9$, hidroxí, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamoilo, alquilcarbamoilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)carbamoilo, carboxí, $SO_2N(R^8)R^9$;

5

Ar^2 es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno, y el cual puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos hidroxí), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, o trihaloalquilo, (en donde los grupos alquilo apropiados contienen de 1 a 4 átomos de carbono) alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, nitro, ciano, $-N(R^6)R^7$ y $-(CH_2)_pN(R^8)R^9$, hidroxí, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamoilo, alquilcarbamoilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(C_{1-4} alquilo)carbamoilo, carboxí, $SO_2N(R^8)R^9$;

10

15

20

p es de 1 a 4;

25

R^6 y R^7 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcanilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 7- miembros que contiene opcionalmente un O, S, NH o un grupo Nalquilo adicional;

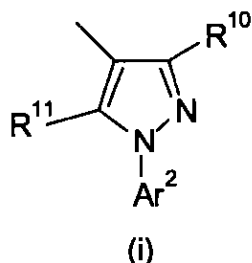
30

R^8 y R^9 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcanilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 7- miembros que contiene opcionalmente un O, S, NH o grupo Nalquilo adicional;

35

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, con la condición de que el compuesto es diferente de 5-[(4S)-4-Hidroxiisoxazolidin-2-ilcarbonil]-1-(isobutil)-3-metil-6-[5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-4-ilmetil]tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 5 6-[3,5-Dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-ilmetil]-5-[(4S)-4-hidroxiisoxazolidin-2-ilcarbonil]-1-isobutil-3-metiltieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona o 6-[3,5-Dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-ilmetil]-5-[(4S)-4-hidroxiisoxazolidin-2-ilcarbonil]-3-metil-1-propiltieno[2,3- 10 *d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. 15
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el cual R² es metilo.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la cual Q es CH₂. 20
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el cual Ar es un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros en donde hasta 2 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, 25 oxígeno y azufre, el sistema de anillo esta opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, dihaloalquilo, trihaloalquilo, 30 oxo, tioxo, ciano y alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde Ar es un grupo de sub-fórmula (i) 35



donde R^{10} y R^{11} son independientemente seleccionados de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono

y Ar^2 es como se definió anteriormente.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde Ar^2 es diferente de fenilo.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en donde Ar^2 contiene al menos un heteroátomo.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el cual Ar^2 es un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros en donde hasta 3 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillo esta opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, dihaloalquilo, trihaloalquilo, oxo, tioxo, ciano y alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde Ar^2 es piridinilo o pirimidinilo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde Ar^2 es tiazolilo.
12. Un compuesto de la fórmula (I) seleccionado de:

(S)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(2-tiazolil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-isoxazolidinol
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5

13. Un compuesto como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en terapia.

10

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en asociación con un portador farmacéutico.

15

15. Un método para efectuar la inmunosupresión (por ejemplo en el tratamiento de un rechazo de aloinjerto) que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

20

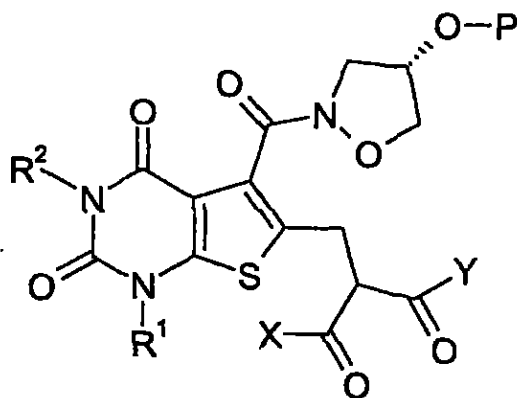
25

16. Un método para el tratamiento, o la reducción del riesgo de, una enfermedad de las vías respiratorias (por ejemplo asma o COPD) en un paciente que sufre de, o en riesgo de, dicha enfermedad, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

30

17. A proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende:

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



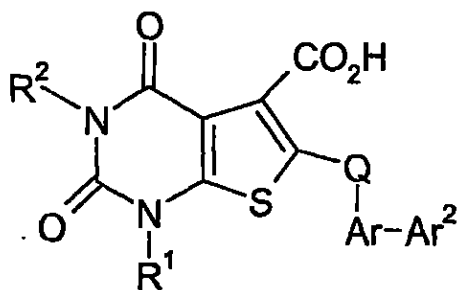
(II)

- 5 en la cual R^1 y R^2 son como se definió en la fórmula (I) o son
 derivados protegidos del mismo, y X y Y son seleccionados de
 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (opcionalmente sustituido
 por 1, 2 o 3 grupos hidroxilo),
 alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo, dihaloalquilo,
 10 trihaloalquilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a
 4 átomos de carbono,
 alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_pN(R^8)R^9$,
 con un compuesto de la fórmula (III):



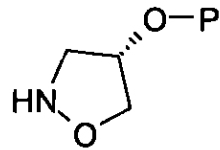
donde Ar^2 es como se definió en la fórmula (I) o son derivados
 protegidos del mismo y G1 es NH, G2 es NH_2 , SH o OH, o

- 20 (b) la reacción de un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

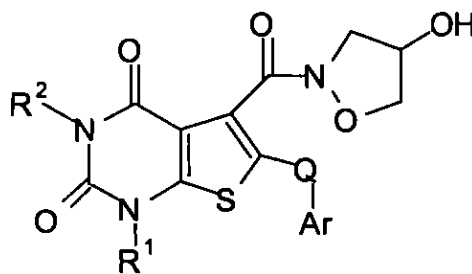
en la cual R^1 , R^2 , Ar y Ar^2 son como se definió en la fórmula (I) o son derivados protegidos del mismo, con un compuesto de la fórmula (V)



(V)

en la cual P es un grupo protector, o

(d) para los compuestos de la fórmula (I) donde Ar tiene un grupo NH, la reacción de un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la cual R^1 y R^2 son como se definió en la fórmula (I) y Ar es como se definió en la fórmula (I) con la condición de que Ar tiene un grupo NH, o son derivados protegidos del mismo, con un compuesto de fórmula (VII):



en la cual Ar^2 es como se definió en la fórmula (I) o es un derivado protegido del mismo y L es un grupo saliente,

y opcionalmente después de cada proceso (a), (b) o (c) en cualquier orden

- remoción de cualquiera de los grupos protectores
- formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 33
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

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

66

~~90~~

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOPEDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	05 70090
	Solicitud internacional	SE2004/000053
	Fecha inicio fase nacional	17/08/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	u 8719

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 SET. 2005
adpal