



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-70080

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "NUEVOS COMPUESTOS" _____

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 495/04 A61 K31/50
A61P37/00

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB _____

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA _____

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215 _____

22. BOGOTÁ, D.C. 15 JUL 2005 _____

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05070000 00000000
 Fecha (HJ): 2005-07-15 16:16:16
 Folios: 90
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 17-08-03

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jllico@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: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: COOPER, Martin, Edward; GUILLE, Simon, David; INGALL, Anthony, Howard y RASUL, Rukhsana, Tasneem.

Dirección: AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/000051

Fecha: 15/01/04

Publicación Internacional No. WO 2004/085393 A1

Fecha: 05/08/04

⑥

Título (54)

"NUEVOS COMPUESTOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 495/04

A61K31/50. A61P37/00

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

17/01/03

(31) Número de Solicitud

0300120-3

⑨

Comprobante de Pago No. 05-44,931

Fecha: Junio 16 de 2005

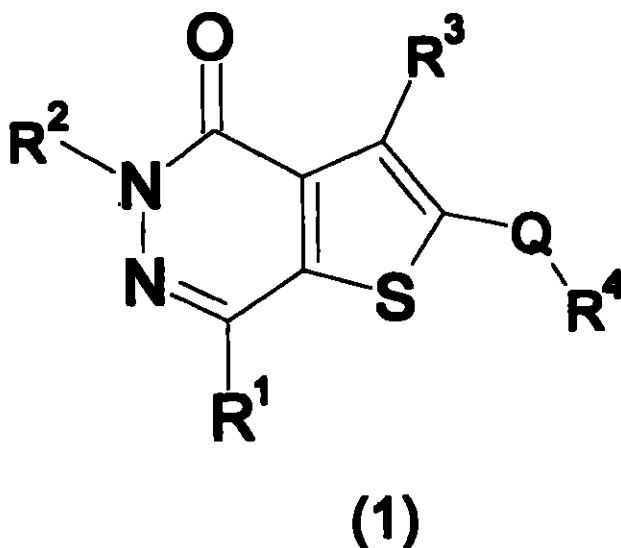
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ 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

Solicitud Nacional de Patente

NOMBRE

INVENTOR

FECHA

INSTRUMENTO DE PATENTE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05470000 00000000 Folios: 99
Fecha (HH): 2005-07-15 16:10:16
Tracida : 011 PCT-POTENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 44.931
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	030-00110-6	39077691	16/06/2005	8,633,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SOM: 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

4

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:

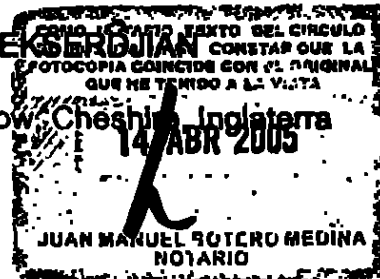
SIMON RICHARD REEVES

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

5

APOSTILLA

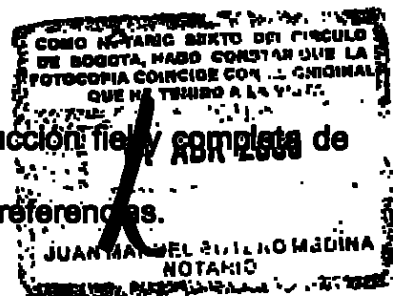
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

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 ARCINEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

5

NOTAS ASUNTO
 4-05
 REUNIONES
 10-05

250168
 Juan Manuel
 14 ABR 2005
 JUAN MANUEL
 NOTARIO

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 8o., 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 creyeran 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, percibir, 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 hicieran 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 Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

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 collect, 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 may do for our benefit.

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

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 Hatz Elserdjian
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:

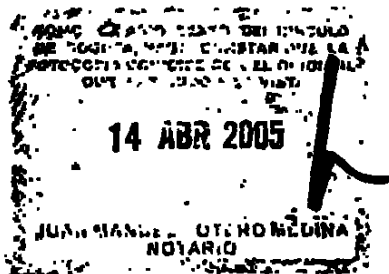
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



A handwritten signature in black 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.



8

Expediente No		05070080.	No de Folia
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: aite final

No. SOLICITUD

INTERNACIONAL : PCT/SE2004/000051

(51) INT. CL.: C07D 495/04

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 15-07-2005

(71) SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 0300120-3

(72) INVENTOR/ES: COOPER, Martin, Edward;
GUILLE, Simon, David; INGALL,
Anthony, Howard y RASUL,
Rukhsana, Tasneem.

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 17-01-2003

(33) PAÍS: SE

(74) REPRESENTANTE LEGAL: ALICIA LLOREDA RICAURTE

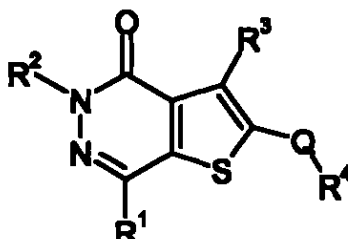
(54) TÍTULO:

"NUEVOS COMPUESTOS"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque:

R¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquienilo de 2 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono el cual es opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, siendo cada uno de los anteriores opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R³ es un grupo CO-G o SO₂-G donde G es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre adyacente al nitrógeno, y opcionalmente sustituido por hasta 3 grupos seleccionados de hidroxilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Q es CR⁵R⁶ donde R⁵ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o flúor y R⁶ es hidrógeno, OH o flúor, o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo =O, con la condición de que R⁵ no puede ser flúor cuando R⁶ es OH;

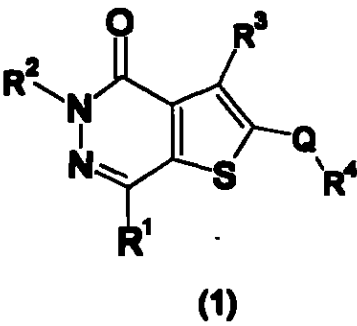
R^4 es un sistema de anillo aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el sistema de anillo opcionalmente sustituido por hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, ciano, hidroximetilo, metiltio, $-NR^7R^8$, $-CO-NR^7R^8$, $-SO_2.NR^7R^8$, o un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros en donde hasta 3 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el cual puede así mismo ser sustituido por hasta 4 grupos seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, ciano, hidroximetilo, metiltio, $-NR^7R^8$, $-CO-NR^7R^8$, $-SO_2-NR^7R^8$;

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o R^7 y R^8 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros,

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

PATENTE DE INVENCION PCT ☒		MODELO DE UTILIDAD ☐		DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
SOLICITANTES, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES				<u>ASTRAZENECA AB</u>	
SOLICITUD INTERNACIONAL NO.				<u>PCT/SE2004/000051</u>	
DOMICILIO				<u>SÖDERTÄLJE, SUECIA</u>	
Representante Legal				<u>ALICIA LLOREDA RICAURTE</u>	
TITULO				<u>"NUEVOS COMPUESTOS"</u>	
				CLASIFICACION <u>C07D 495/04</u>	
EXPEDIENTE No.		FECHA DE SOLICITUD		<u>15-07-2005</u> ROLLO MICROFILM	
CERTIFICADO No.		FECHA DE CONCESION		VIGENCIA DESDE	
PRORROGA		CAMBIO DE NOMBRE		HASTA	
TRASPASO A INVENTORES		<u>COOPER, Martin, Edward; GUILLE, Simon, David; INGALL, Anthony, Howard y RASUL, Rukhsana, Tasneem.</u>			
OTROS					

(FORMA P-104)	
EXTRACTO	
Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/000051	
21	
22	15-07-2005
31	0300120-3
32	17-01-2003
33	SE



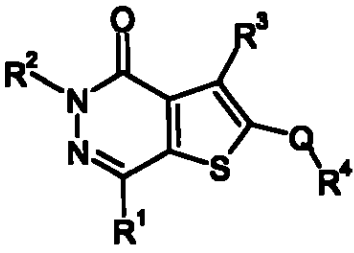
51	
74	ALICIA LLOREDA RICAURTE
72	COOPER, Martin, Edward; GUILLE, Simon, David; INGALL, Anthony, Howard y RASUL, Rukhsana, Tasneem.

71	ASTRAZENECA AB
	SÖDERTÄLJE, SUECIA

54	TITULO	"NUEVOS COMPUESTOS"
----	--------	---------------------

Título No. Fecha
(57) Reivindicación número 1.

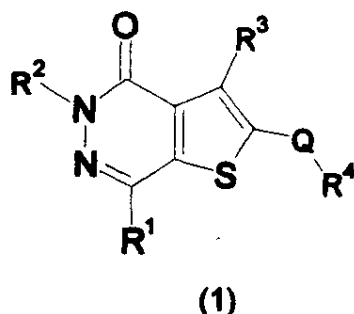
Un compuesto de la fórmula (I):



R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o R⁷ y R⁸ juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros,

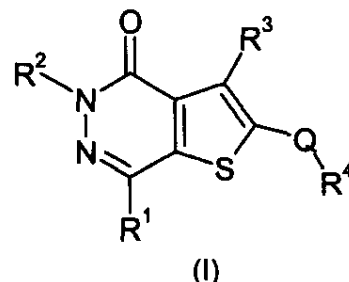
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

(FORMA P-104)	
EXTRACTO	
Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/000051	
21	
22	15-07-2005
31	0300120-3
32	17-01-2003
33	SE
51	
74	ALICIA LLOREDA RICAURTE
72	COOPER, Martin, Edward; GUILLE, Simon, David; INGALL, Anthony, Howard y RASUL, Rukhsana, Tasneem.
71	ASTRAZENECA AB SÖDERTÄLJE, SUECIA
54	TITULO "NUEVOS COMPU



Título No. **Fecha**
(57) Reivindicación número 1.

Un compuesto de la fórmula (I):



caracterizado porque:

R^1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono el cual es opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, siendo cada uno de los anteriores opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^3 es un grupo $CO-G$ o SO_2-G donde G es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre adyacente al nitrógeno, y opcionalmente sustituido por hasta 3 grupos seleccionados de hidroxilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Q es CR^5R^6 donde R^5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o flúor y R^6 es hidrógeno, OH o flúor, o R^5 y R^6 juntos forman un grupo $=O$, con la condición de que R^5 no puede ser flúor cuando R^6 es OH ;

R^4 es un sistema de anillo aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el sistema de anillo opcionalmente sustituido por hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, ciano, hidroximetilo, metiltio, $-NR^7R^8$, $-CO-NR^7R^8$, $-SO_2.NR^7R^8$, o un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros en donde hasta 3 átomos de anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el cual puede así mismo ser sustituido por hasta 4 grupos seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, ciano, hidroximetilo, metiltio, $-NR^7R^8$, $-CO-NR^7R^8$, $-SO_2-NR^7R^8$;

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o R^7 y R^8 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros,

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/000051

12

Casilla No. 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:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 12 y 13

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Ver próxima hoja

2. ☐ 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:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. 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:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este Reporte 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.

12

Las reivindicaciones 12 y 13 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia/practicado sobre el cuerpo humano o animal/Regla 39.1(iv). Sin embargo, se ha realizado una búsqueda para estas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos/composiciones.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/000051

14

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO IPC7: C07D 495/04, A61K 31/50 Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC7: C07D Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados SE, DK, FI, NO clases como las anteriores Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9929695 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.), 17 de Junio de 1999 (17.06.1999) —	1-15
A	Chem. Pharm. Bull, Volumen 43, No. 2, 1995, Masahisa Yamaguchi y col, "Nuevos Agentes Antiasmáticos con Actividad Dual de Inhibición de la Tromboxano A2 Sintetasa y Broncodilatación. V.1' Derivados de Tienopiridazinona", páginas 236-240 —	1-15
A	US 6232320 B1 (STEWART Y COL), 15 de Mayo de 2001 (15.05.2001) — —	1-15
☐ 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
'B' 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		'Z' documento miembro de la misma familia de patentes
'T' 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 27 de Abril de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 2004-05-03
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Sueca Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 666 02 86		Funcionario autorizado GÖRAN KARLSSON/ELY Teléfono No. +46 8 782 25 00

19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
 Información sobre miembros de familia de patentes
 31/03/2004

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE 2004/000051

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9929695 A1	17/06/1999	AT	223413 T	15/09/2002
		AU	1791699 A	28/06/1999
		BR	9813373 A	03/10/2000
		CA	2312419 A	17/06/1999
		CN	1284079 T	14/02/2001
		DE	69807741 D	00/00/0000
		EE	200000318 A	15/08/2001
		EP	1036076 A,B	20/09/2000
		SE	1036076 T3	
		HU	0100280 A	28/10/2001
		ID	25628 A	00/00/0000
		IL	136499 D	00/00/0000
		JP	2001525413 T	11/12/2001
		NO	20002788 A	01/08/2000
		NZ	504452 A	31/05/2002
		PL	340836 A	26/02/2001
		SE	9704542 D	00/00/0000
		SK	8402000 A	12/03/2001
		TR	200001603 T	00/00/0000
		US	6342601 B	29/01/2002
		US	2002099055 A	25/07/2002
		AU	1182199 A	31/05/1999
		EP	1034641 A	13/09/2000
		SE	9801989 D	00/00/0000
		US	6401129 B	04/06/2002
US 6232320 B1	15/05/2001	CA	2390948 A	14/12/2000
		US	6579882 B	17/06/2003
		US	2001020030 A	06/09/2001
		US	2003220365 A	27/11/2003
		US	6246709 B	12/06/2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000051

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. 12 and 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See extra 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

17

International application No.
PCT/SE 2004/000051

Claims 12 and 13 relate to a method of treatment of the human or animal body by therapy/practised on the human or animal body/Rule. 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/000051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 495/04, A61K 31/50

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WD 9929695 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.), 17 June 1999 (17.06.1999)	1-15
A	Chem. Pharm. Bull, Volume 43, No. 2, 1995, Masahisa Yamaguchi et al, "Novel Antiasthmatic Agents with Dual Activities of Thromboxane A2 Synthetase Inhibition and Bronchodilation. V.1' Thienopyridazinone Derivatives", pages 236-240	1-15
A	US 6232320 B1 (STEWART ET AL), 15 May 2001 (15.05.2001)	1-15

☐ 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

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

"L" document which may throw doubt 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

27 April 2004

Date of mailing of the international search report

2004-05-03

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

GÖRAN KARLSSON/ELY

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

31/03/2004

International application No.

PCT/SE 2004/000051

WO	9929695	A1	17/06/1999	AT	223413	T	15/09/2002
				AU	1791699	A	28/06/1999
				BR	9813373	A	03/10/2000
				CA	2312419	A	17/06/1999
				CN	1284079	T	14/02/2001
				DE	69807741	D	00/00/0000
				EE	200000318	A	15/08/2001
				EP	1036076	A,B	20/09/2000
				SE	1036076	T3	
				HU	0100280	A	28/10/2001
				ID	25628	A	00/00/0000
				IL	196499	D	00/00/0000
				JP	2001525413	T	11/12/2001
				NO	20002788	A	01/08/2000
				NZ	504452	A	31/05/2002
				PL	340836	A	26/02/2001
				SE	9704542	D	00/00/0000
				SK	8402000	A	12/03/2001
				TR	200001603	T	00/00/0000
				US	6342601	B	29/01/2002
				US	2002099055	A	25/07/2002
				AU	1182199	A	31/05/1999
				EP	1034641	A	13/09/2000
				SE	9801989	D	00/00/0000
				US	6401129	B	04/06/2002
US	6232320	B1	15/05/2001	CA	2390948	A	14/12/2000
				US	6579882	B	17/06/2003
				US	2001020030	A	06/09/2001
				US	2003220365	A	27/11/2003
				US	6246709	B	12/06/2001

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



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

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/065393 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 495/04,
A61K 31/50

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2004/000051

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

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0300120-3 17 de Enero 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): COOPER, Martin, Edward [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB). GUILLE, Simon, David [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB). INGALL, Anthony, Howard [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB). RASUL, Rukhsana, Tasneem [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB).

(74) Agente: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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).

Declaración según la Regla 4.17:

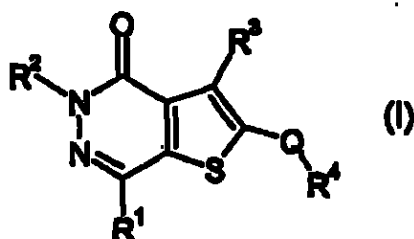
— relativa al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, 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, patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente 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), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: NUEVOS COMPUESTOS



(57) Resumen: La invención se relaciona con tienopiridazinonas de la fórmula (I): en donde: R¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquienilo de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono el cual es opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, siendo cada uno de los anteriores opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; R² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R³ es un grupo CO-G o SO₂-G donde G es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre adyacente al nitrógeno, y opcionalmente sustituido por hasta 3 grupos seleccionados de hidroxilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; Q es CR⁵R⁶ donde R⁵ y R⁶ son tal como se definieron en la descripción; y R⁴ es un sistema de anillo aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el sistema de anillo opcionalmente sustituido tal como se describió en la descripción, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo. También son descritos procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, en particular en la modulación de enfermedad autoinmune.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(18) International Publication Number
WO 2004/065393 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 495/04,
A61K 31/50

(21) International Application Number:
PCT/SE2004/000051

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0300120-3 17 January 2003 (17.01.2003) SE

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

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): COOPER, Martin,
Edward [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB).
GULE, Simon, David [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11
5RH (GB). INGALL, Anthony, Howard [GB/GB];
AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Lough-
borough, Leics. LE11 5RH (GB). RASUL, Rukhsana,
Tameem [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB).

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Prop-
erty, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KL,

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, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, 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, 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).

Declaration under Rule 4.17:

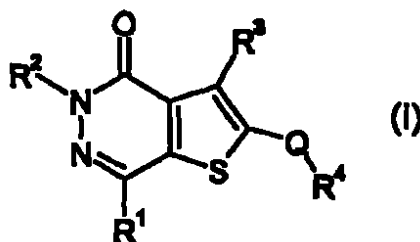
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, 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)

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: NOVEL COMPOUNDS



(57) Abstract: The invention relates to thienopyridazines of formula (I):
wherein: R¹ is C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl or C₃₋₄ cycloalkyl which is optionally
substituted by C₁₋₄ alkyl, each of the above being optionally substituted by one
or more halogen atoms; R² is C₁₋₄ alkyl; R³ is a group CO-G or SO₂-G where G
is a 5- or 6-membered ring containing a nitrogen atom and a second heteroatom
selected from oxygen and sulphur adjacent to the nitrogen, and optionally sub-
stituted by up to 3 groups selected from hydroxyl and C₁₋₄ alkyl; Q is CR⁵R⁶
where R⁵ and R⁶ are as defined in the specification; and R⁴ is a 5- to 10-mem-
bered mono- or bi-cyclic aromatic ring system, containing 0 to 4 heteroatoms
independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring system be-

ing optionally substituted as described in the specification, and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof. Processes for
their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, in particular in the modulation of autoim-
mune disease are also described.

22

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 100957-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud internacional No. PCT/SE2004/000051	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 495/04, A61K 31/50																										
Solicitante AstraZeneca AB y col																										
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 <u>5</u> 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: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	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
☒	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 26.04.2005																									
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 Eva Johansson/ELY Teléfono No. +46 8 782 25 00																									

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/000051

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 _____
- ☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

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(c)).

- ☐ la descripción, páginas _____
 ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
 ☐ los dibujos, hojas/figuras _____
 ☐ secuencia que enumera (especificar): _____
 ☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (especificar): _____

* Si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a 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. 12, 13

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 12, 13
se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional
(especificar):

Ver Regla 67.1(iv) del PCT: Métodos para 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.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/000051

25

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones <u>1-11, 14-15</u>	SI
	Reivindicaciones _____	NO
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones _____	SI
	Reivindicaciones <u>1-11, 14-15</u>	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones <u>1-11, 14-15</u>	SI
	Reivindicaciones _____	NO

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

Los siguientes documentos están citados en el reporte de búsqueda:

D1 WO 9929695 A1
D2 Dhem. Pharm. Bull, Vol. 43, No. 2 1995, páginas 236-240
D3 US 6232320 B1

La invención se refiere a tienopiridazinonas y a su uso en la modulación de enfermedad autoinmune. Condiciones particulares son el tracto respiratorio, hueso y articulaciones, piel, tracto gastrointestinal, otros tejidos y enfermedad sistémica, rechazo de aloinjerto y cáncer.

Se considera que el documento D1 representa el estado anterior más cercano. D1 describe tienopiridazinonas estructuralmente cercanas y pueden ser utilizadas en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Condiciones particulares son el tracto respiratorio, hueso y articulaciones, piel, tracto gastrointestinal, otros tejidos y enfermedad sistémica y rechazo de aloinjerto.

La invención de acuerdo con la reivindicación 1 difiere de los compuestos en D1 en la sustitución para R3.

A la luz del arte anterior y teniendo en cuenta la presente descripción y reivindicaciones el problema subyacente de la presente solicitud es encontrar compuestos adicionales que puedan ser utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

La solución propuesta en las reivindicaciones 1-11, 14-15 de la presente solicitud no puede ser considerada como que envuelve un nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT) por las siguientes razones.

.../...

25

Casilla Suplementaria

**En caso de que el espacio en cualquiera de las casillas precedentes no sea suficiente
Continuación de: Casilla V**

Es una práctica común el sintetizar análogos de compuestos conocidos. En el presente caso D1 así como también esta solicitud pueden servir como ejemplos.

Los compuestos novedosos seleccionados deben mostrar un efecto inesperado y ventajoso sobre el arte anterior. Tal efecto no ha sido demostrado para los presentes compuestos. En la ausencia de datos de /actividad/biológicos relevantes para el soporte de los compuestos, no puede ser reconocido el nivel inventivo para el alcance total de las reivindicaciones. Las bases para el reconocimiento del nivel inventivo de los presentes compuestos sobre el arte anterior más cercano puede yacer en la determinación de que, particularmente en el campo de compuestos biológicamente activos, inclusive modificaciones estructurales pequeñas pueden causar cambios dramáticos en la actividad.

Sin embargo, las diferencias estructurales entre los compuestos del arte anterior D1 y los presentes compuestos son al menos tan grandes como las diferencias estructurales entre los últimos compuestos y los compuestos presentes estructuralmente más alejados. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-11, 14-15 carecen de nivel inventivo.

D2 y D3 revelan el estado de la técnica general y no son considerados como particularmente relevantes.

RECEIVED

12 MAY 2005

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

CODE	DATE	NTD
ANKOM 11 MAY 2005		GPS
PCT/EP/2004/000051		
ENTERED		
FINAL		
CHECK		

Applicant's or agent's file reference 100957-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/SE 2004/000051	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 495/04, A61K 31/50		
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 5 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 26.04.2005
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88 Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2004)	Authorized officer Eva Johansson/ELY Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2004/000051

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 purpose 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 these sheets may be marked "superceded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2004/000051

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. 12, 13

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12, 13
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-6 of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2004/000051

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-11, 14-15</u>	YES
	Claims	_____	NO
Inventive step (IS)	Claims	_____	YES
	Claims	<u>1-11, 14-15</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-11, 14-15</u>	YES
	Claims	_____	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The following documents are cited in the search report:

D1 WO 9929695 A1

D2 Dhem. Pharm. Bull, Vol. 43, No. 2 1995, pages 236-240

D3 US 6232320 B1

The invention relates to thienopyridazinones and to their use in the modulation of autoimmune disease. Particular conditions are the respiratory tract, bone and joints, skin, gastrointestinal tract, other tissues and systemic disease, allograft rejection and cancer.

Document D1 is considered to represent the closest prior art. D1 describes structurally close thienopyridazinones and can be used in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. Particular conditions are the respiratory tract, bone and joints, skin, gastrointestinal tract, other tissues and systemic disease and allograft rejection.

The invention according to claim 1 differs from the compounds in D1 in the substitution for R3.

In the light of the prior art and having regarded the present description and claims the problem underlying the present application is to find further compounds that can be used in the treatment of autoimmune diseases.

The solution proposed in claims 1-11, 14-15 of the present application cannot be considered as involving an inventive

.../...

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: BOX V

step (Article 33(3) PCT) for the following reasons.

It is common practice to synthesise analogues of known compounds. In the present case D1 as well as this application, may serve as examples.

The selected novel compounds must show an unexpected and advantageous effect over the prior art. No such effect has been demonstrated for the present compounds. In the absence of relevant /biological/activity data to the support of the compounds, no inventive step can be acknowledged for the entire scope of the claims. The basis for recognition of inventive step of the present compounds over the closest prior art might lie in the assessment that, particularly in the realm of biologically active compounds, even small structural modifications may cause dramatic changes in activity.

However, the structural differences between the compounds of the prior art D1 and the present compounds are at least as great as the structural difference between the latter compounds and the present, structurally more remote compounds. Thus, claims 1-11, 14-15 lack inventive step.

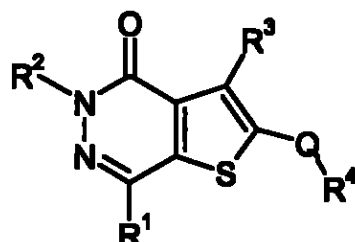
D2 and D3 disclose the general state of the art and are not considered to be particular relevant.

NUEVOS COMPUESTOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La invención se relaciona con tienopiridazinonas de la fórmula (I):



10

(I)

en donde:

- 15 R¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono el cual es opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, siendo cada uno de los anteriores opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
- R² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R³ es un grupo CO-G o SO₂-G
- 20 donde G es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre adyacente al nitrógeno, y opcionalmente sustituido por hasta 3 grupos seleccionados de hidroxilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; Q es CR⁵R⁶ donde R⁵ y R⁶ son tal como se definieron en la descripción; y R⁴ es un sistema de anillo
- 25 aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el sistema de anillo opcionalmente sustituido tal como se describió en la descripción, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

También son descritos procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, en particular en la modulación de enfermedad autoinmune.

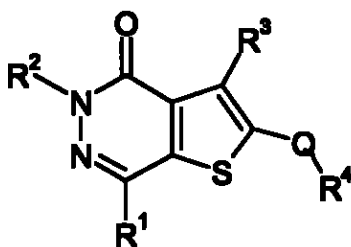
NUEVOS COMPUESTOS

La presente invención se relaciona con tienopiridazinonas, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso en
5 terapia. La invención también hace referencia a su uso en la modulación de enfermedad autoinmune.

Las células T juegan un importante papel en la respuesta inmune, sin embargo en la enfermedad auto-inmune las células T son activadas en
10 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.

15

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



20

(I)

en donde:

25 R^1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono el cual es opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cada uno de estos R^1 anteriores son opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de
30 halógeno;

R^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R³ es un grupo CO-G o SO₂-G donde G es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre adyacente al nitrógeno, y opcionalmente sustituido por hasta 3 grupos seleccionados de hidroxilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10

Q es CR⁵R⁶ donde R⁵ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o flúor y R⁶ es hidrógeno, OH o flúor, o R⁵ y R⁶ juntos forman un grupo =O, con la condición de que R⁵ no puede ser flúor cuando R⁶ es OH;

15

20

25

R⁴ es un sistema de anillo aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el sistema de anillo opcionalmente sustituido por hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, ciano, hidroximetilo, metiltio, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁷R⁸, -SO₂.NR⁷R⁸, o un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros en donde hasta 3 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el cual puede así mismo ser sustituido por hasta 4 grupos seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, ciano, hidroximetilo, metiltio, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁷R⁸, -SO₂.NR⁷R⁸;

30

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o R⁷ y R⁸ juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros,

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

35

Preferiblemente R¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, R¹ es seleccionado de etilo, isobutilo,

isopropilo o ciclopropilo. Más preferiblemente R^1 es isobutilo, isopropilo o ciclopropilo.

5 Convenientemente R^2 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo o etilo. Preferiblemente R^2 es metilo.

Convenientemente G en el grupo R^3 es un anillo de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno, tal como un anillo isoxazolidinilo. Preferiblemente el anillo G es sustituido por un único sustituyente hidroxilo.
10 Un sustituyente hidroxilo no puede estar unido a un átomo de carbono del anillo que esté unido a un heteroátomo del anillo. El grupo G está enlazado preferiblemente al grupo CO o SO_2 a través de su átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos particulares del grupo G son 4-hidroxi-isoxazolidin-2-ilo o 4-hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-ilo.

15 Preferiblemente R^3 es un grupo CO-G tal como se definió anteriormente en el cual el anillo G está enlazado a través de un átomo de nitrógeno. Más preferiblemente R^3 es un grupo CO-G donde G es un anillo de 5 miembros tal como se describió anteriormente.

20 Más preferiblemente R^3 es 4-hidroxi-isoxazolidin-2-ilcarbonilo ó 4-hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-il carbonilo.

Convenientemente Q es CR^5R^6 donde R^5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6
25 átomos de carbono y R^6 es hidrógeno. Preferiblemente Q es CH_2 .

Ejemplos de sistemas de anillos aromáticos de 5-10 miembros mono o bíciclicos para R^4 incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirrolopiridino, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo, oxazolilo, tiazolilo,
30 isoxazolilo, prazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y quinolilo.

Donde R^4 es un sistema de anillo aromático bíciclico, un ejemplo particular es pirrolopiridino.

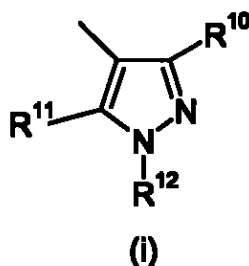
35 Preferiblemente R^4 es un anillo aromático de 5 miembros que contiene dos heteroátomos opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente.

Un ejemplo particular de R^4 es un anillo pirazol opcionalmente sustituido. Preferiblemente R^4 es un anillo pirazol sustituido.

Los sustituyentes adecuados son aquellos listados anteriormente, pero en particular son seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros en donde hasta 3 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

10

Por ejemplo, R^4 es convenientemente un grupo de la sub-fórmula (I)



15

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 R^{12} es seleccionado de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros en donde hasta 3 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

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.

Convenientemente R^{12} es seleccionado de H, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (tal como metilo) o un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros en donde hasta 3 átomos del anillo pueden ser heteroátomos

independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Donde R^{12} es un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros, ejemplos particulares de tales sistemas son piridilo (tal como 2-piridilo), pirimidinilo (tal como 2-pirimidinilo) o tiazolilo (tal como 2-tiazolilo).

5

Preferiblemente R^{12} es H.

En una realización de la invención R^4 es un anillo pirazol, sustituido por un alquilo tal como alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como o sustituyentes trifluorometilo y/o además sustituido por un grupo 2-pirimidinilo o 2-piridilo.

15

Donde R^7 y R^8 forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros ejemplos de anillos adecuados incluyen morfolina, piperidina, piperazina y pirrolidina.

Compuestos de la fórmula (I) preferidos incluyen:

2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
25 7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-etil-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
30 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(2-metilpropil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
35 7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,

- 3-[[**(4S)**-4-hidroxiisoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetil]tieno[2,3,-d]piridazin-4(5H)-ona,
- 3-[[**(4S)**-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)metil]-tieno[2,3,-d]piridazin-4(5H)-ona,
- 5 2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-3-[[**(4S)**-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3,-d]piridazin-4(5H)-ona,
- 2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-3-[[**(4S)**-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3,-d]piridazin-4(5H)-ona,
- 7-etil-3-[[**(4S)**-4-hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]carbonil]-5-metil-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetil]tieno[2,3,-d]piridazin-4(5H)-ona,
- 10 2-[(3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[**(4S)**-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3,-d]piridazin-4(5H)-ona,
- 2-[(3,5-dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[**(4S)**-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3,-d]piridazin-4(5H)-ona,
- 15 2-[(3,5-dimetil-1-(2-tiazolil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[**(4S)**-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3,-d]piridazin-4(5H)-ona

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 20 Los grupos alquilo, ya sea solos o como parte de otro grupo, pueden ser de cadena lineal o ramificada. A menos de de que sea especificado de otra forma, generalmente comprenderán de 1 a 6 y convenientemente de 1 a 4 átomos de carbono.
- 25 Ejemplos de grupos (poli)halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen grupos haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono tales como cloro o fluorometilo, así como también grupos dihaloalquillo de 1 a 4 átomos de carbono tales como difluoro o diclorometilo y grupos trihaloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono tales como trifluorometilo.
- 30 Se comprenderá que un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo puede exhibir el fenómeno del tautomerismo y que los dibujos dentro de esta descripción representan únicamente una de las posibles formas tautoméricas. Es para ser comprendido que la invención abarca cualquier
- 35 forma tautomérica.

Ciertos compuestos de la fórmula (1) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se comprenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de la fórmula (1) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. Estos también conforman un
5 aspecto de la presente invención.

Las sales para utilización en composiciones farmacéuticas serán las sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente
10 aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden, por ejemplo, incluir sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I tal como han sido anteriormente definidos aquí los cuales son suficientemente básicos para formar tales sales. Tales sales de adición de
15 ácido incluyen por ejemplo sales con ácidos inorgánicos u orgánicos que proporcionan aniones farmacéuticamente aceptables tales como con haluros de hidrógeno (especialmente ácido clorhídrico o bromhídrico de los cuales el ácido clorhídrico es particularmente preferido) o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o maléico. Las sales adecuadas
20 incluyen clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, sulfatos ácidos (hidrógeno sulfatos), alquilsulfonatos, arilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos y tartratos. Adicionalmente, cuando los compuestos de la fórmula I son suficientemente
25 acídicos, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas con una base inorgánica u orgánica la cual proporcione un catión farmacéuticamente aceptable. 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 calcio o magnesio, una sal de amonio o por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, pipéridina, morfina o tris-(2-hidroxietil)amina.

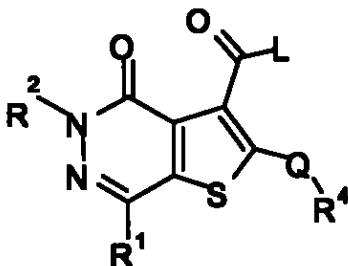
30 Las sales preferidas incluyen una sal de adición de ácido tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metansulfonato o *p*-toluensulfonato, o una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio o potasio.

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

(a) para compuestos de la fórmula (I) donde R^3 es COG:

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

5



10

(II)

en el cual R^1 , R^2 , R^4 y Q son como se definieron en la fórmula (I) o son derivados protegidos del mismo, con un compuesto de la fórmula (III):

15



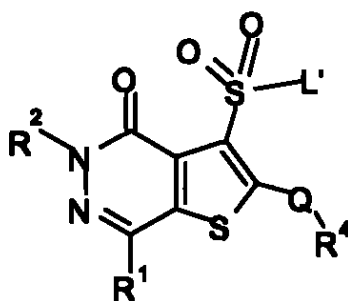
20

donde G es tal como se definió en la fórmula (I) en la presencia de un agente de acoplamiento, o

(b) para compuestos de la fórmula (I) donde R^3 es SO_2-G :

25

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



(IV)

5 en el cual R^1 , R^2 , R^4 y Q son como se definieron en la fórmula (II) y L y L' son grupos salientes con un compuesto de la fórmula (III) tal como se definió anteriormente,

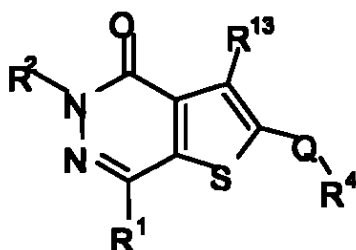
y opcionalmente después de cada proceso (a) o (b) en cualquier orden

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

Cuando el compuesto de la fórmula (III) es un átomo de nitrógeno enlazado al grupo H, un compuesto preferido de la fórmula (II) tiene hidroxil como el grupo saliente L, de tal forma que la reacción pueda ser efectuada utilizando acoplamiento de amida. La reacción de los compuestos (II) y (III) es llevada a cabo en forma adecuada en presencia de un agente de acoplamiento tal como dietil clorofosfato y N-hidroxibenzotriazol y una base tal como una amina orgánica, por ejemplo trietilamina. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 35°C, preferiblemente de aproximadamente 15°C hasta aproximadamente 25°C.

Los grupos salientes L y L' adecuados incluyen grupos halo tales como flúor, cloro o bromo o en el caso del compuesto de la fórmula (IV), puede ser un grupo anhídrido tal como un ácido sulfónico anhídrido o acetil anhídrido.

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



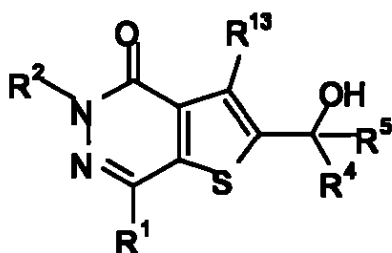
(V)

5

en el cual R^1 , R^2 , R^4 y Q son tal como se definieron en la fórmula (II), y R^{13} es un grupo halo tal como bromo o iodo, y preferiblemente bromo, con un reactivo de Grignard adecuado seguido por tratamiento con dióxido de carbono. La reacción es preferiblemente realizada utilizando un reactivo de Grignard retardante tal como cloruro de isopropil magnesio en un solvente tal como THF a temperatura reducida, por ejemplo de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 25°C , preferiblemente de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 5°C con la extinción por dióxido de carbono llevada a cabo desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 25°C .

15

Los compuestos de la fórmula (V) donde Q es CHR^5 pueden preparados mediante reacción de un compuesto de la fórmula (VI):



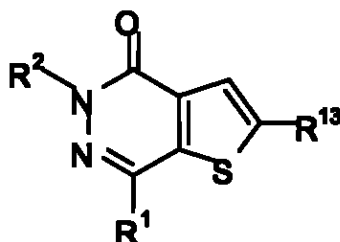
(VI)

20

en el cual R^1 , R^2 , R^4 y Q son tal como se definieron en la fórmula (II), y R^{13} es como se definió en relación a la fórmula (V), con un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético en la presencia de una fuente de hidruro tal como trietilsilano. La reacción es llevada a cabo opcionalmente en presencia de un solvente halocarbonado tal como diclorometano a una temperatura de

aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 35°C, preferiblemente de aproximadamente 15°C hasta aproximadamente 25°C.

Los compuestos de la fórmula (VI) pueden ser preparados mediante
5 reacción de un compuesto de la fórmula (VII):



10

(VII)

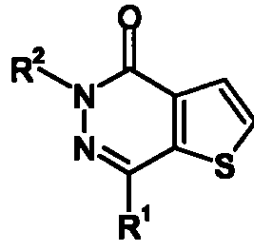
en el cual R¹ y R² son tal como se definieron en la fórmula (II) y R¹³ es como se definió en relación a la fórmula (V), con una alquilamida de litio tal como
15 diisopropilamida de litio en un solvente aprótico tal como THF. La reacción es llevada a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 25°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 5°C, seguida por el tratamiento con un compuesto de la fórmula (VIII):

20



25 donde R⁴ y R⁵ son tal como se definieron en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 50°C, preferiblemente de aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 30°C.

30 Los compuestos de la fórmula (VII) pueden ser preparados tratando un compuesto de la fórmula (IX):



(IX)

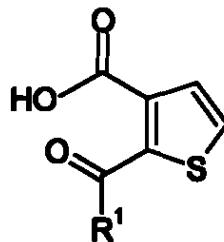
5

en el cual R^1 y R^2 son tal como se definieron en la fórmula (II) con un agente halogenante tal como bromo, en un solvente inerte tal como ácido acético acuoso a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C , preferiblemente de aproximadamente 50°C hasta

10

Los compuestos de la fórmula (IX) pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (X):

15



(X)

20

en el cual R^1 es tal como se definió en la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (XI):

25



en el cual R^2 es tal como se definió en la fórmula (II). La reacción puede ser llevada a cabo en un solvente polar tal como etanol a una temperatura de

45

aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 125°C, preferiblemente de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C.

Los compuestos de la fórmula (X) pueden ser preparados mediante
 5 tratamiento de ácido tiofen-3-carboxílico con una base, preferiblemente una
 alquilamida de litio tal como diisopropilamida de litio. La reacción es llevada
 a cabo en un solvente aprótico tal como THF a una temperatura de
 aproximadamente -78°C hasta aproximadamente 25°C, preferiblemente de
 aproximadamente -50°C hasta aproximadamente 10°C. Se trata el anión
 10 con un compuesto de la fórmula (XII):



15

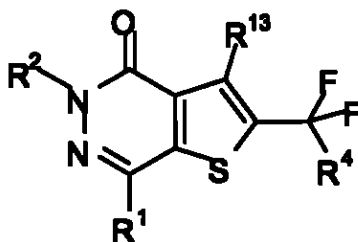
en el cual R^1 es tal como se definió en la fórmula (II) y L'' es un grupo
 leaving tal como O,N-dimetil hidroxilamino, a una temperatura de
 aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 50°C, preferiblemente de
 aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 30°C.

20

Los compuestos de la fórmula (IV) pueden ser preparados a partir de los
 compuestos de la fórmula (V) mediante tratamiento con un reactivo de
 Grignard tal como se definió anteriormente y extinguiendo con dióxido de
 azufre a una temperatura de aproximadamente -50°C hasta
 25 aproximadamente 100°C, seguido por la oxidación del intermediario
 resultante y cloración, por ejemplo con pentacloruro de fosforo.

Los compuestos de la fórmula (V) donde Q es CF_2 , esto es un compuesto de
 la fórmula (XIII):

30

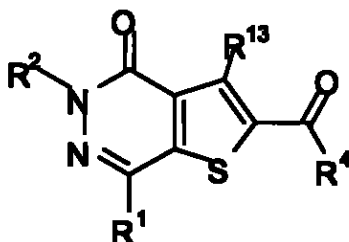


(XIII)

-15

en el cual R^1 , R^2 y R^4 son tal como se definieron en la fórmula (II) y R^{13} es tal como se definió en relación a la fórmula (V), pueden ser preparados a partir de un compuesto de la fórmula (XIV):

5



(XIV)

10

en el cual R^1 , R^2 y R^4 son tal como se definieron en la fórmula (II) y R^{13} es tal como se definió en relación a la fórmula (V), por medio de tratamiento con un agente fluorante tal como trifluoruro de dietilamino azufre en un solvente inerte tal como diclorometano a una temperatura desde aproximadamente -30°C hasta aproximadamente 50°C.

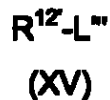
Los compuestos de la fórmula (XIV) se prepararon a partir de compuestos de la fórmula (VI) tal como se definieron anteriormente donde R^5 es hidrógeno utilizando un oxidante tal como permanganato de tetrapropilamonio en presencia de N-óxido de N-metil morfolina en un solvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 50°C.

Los materiales de partida tal como se definieron anteriormente son comercialmente disponibles o pueden ser preparados empleando la rutina química conocida en el estado de la técnica.

Alternativamente o adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser convertidos a diferentes compuestos de la fórmula (I) empleando métodos químicos convencionales. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) donde R^4 es un grupo de la sub-fórmula (I) anterior, en donde R^{12} es hidrógeno pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula (I) donde

R^{12} es diferente de hidrógeno mediante reacción con un compuesto de la fórmula (XV)

5



donde R^{12} es un grupo R^{12} diferente de hidrógeno, y L'' es un grupo saliente tal como halo, y en particular bromo. Tal reacción puede ser llevada a cabo en un solvente orgánico tal como acetonitrilo o dioxano. Si es necesario la reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio, y en la presencia de un catalizador tal como una sal de cobre como el yoduro de cobre. Adicionalmente, si es necesario, la reacción puede ser efectuada bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno.

Otras reacciones, en particular para la conversión de un grupo R^3 de R^4 a grupos diferentes pueden ser evidentes para un químico versado en la materia.

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

Ejemplos de estas condiciones son:

(1) (el tracto respiratorio) enfermedades de las 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 hipersensibilidad 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; retinitis 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 seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo ampoloso, epidermolisis ampolosa, 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, aterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematoso, 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 trombocitopénica idiopática;

25

(6) (rechazo de aloinjerto) agudo y crónico que sigue, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula, piel y córnea; e injerto crónico versus enfermedad del receptor; y

30

(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
5 en terapia.

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

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
15 condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición 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 fórmula (1) o una sal
25 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 (e.g. asma o COPD)
30 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 mismo tal como ha sido definido anteriormente aquí, con un adyuvante, 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

51

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.

- 5 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:
- 10 La invención sera 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
15 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
20 nitrógeno;
 - (iii) los rendimientos son dados únicamente para ilustración y no son necesariamente los máximos obtenibles;
 - 25 (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
30 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
35 (TLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectrometría de masas (MS), infrarrojo (IR) o análisis de RMN;

51

52

Abreviaturas

Dimetilformamida

DMF

Tetrahidrofurano

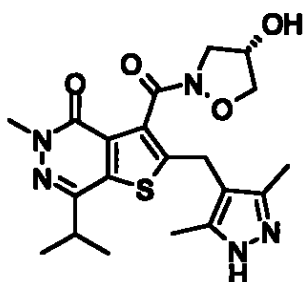
THF

5

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1**2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[(4S)-4-hidroxi-2-**

10 **isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-**
na



15

a) ácido 2-(2-metil-1-oxopropil)-3-tiofencarboxílico

A una solución de ácido tiofen-3-carboxílico (26.65g) en THF (300 ml) se
adicionó diisopropilamida de litio 2M (229 ml) gota a gota a 0-5°C con
agitación bajo nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Una
20 solución de N-metoxi-N,2-dimetilpropanamida (30 g) en THF (150 ml) se
añadió gota a gota durante un período de 1 hr. Cuando la adición se
completó, se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta
temperatura ambiente y se agitó durante 2 hr. Se vertió sobre agua, se
separaron las capas y la acuosa se lavó con éter. La acuosa se acidificó con
25 ácido clorhídrico conc. y se extrajo con acetato de etilo, los extractos
orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se
evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del
subtítulo como un sólido (38.91 g).

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.10 (6H, d), 3.30 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.85 (1H, d).

30

b) 5-metil-7-(1-metiletil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona.

52

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte a) (38.91 g) y metilhidrazina (11.48 ml) en etanol (200 ml) que se calentó a reflujo durante 2 hr. y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo / i-hexano (1:4) seguido por acetato de etilo / i-hexano (1:1) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (33.09 g).

MS (ESI) 209 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.39 (6H, d), 3.13 (1H, septeto), 3.85 (3H, s), 7.59 (1H, d), 7.75 (1H, d)

c) 2-bromo-5-metil-7-(1-metiletil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte b) (33.09 g) en ácido acético (100 ml) y agua (100 ml) la cual se trató con bromo (8.16 ml) gota a gota durante un período de 5 min con agitación bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 70°C durante 6 hr. posteriormente se enfrió, diluyó con solución de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo / i-hexano (1:19) seguido por acetato de etilo / i-hexano (1:4) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (13.0 g).

MS (ESI) 287 y 289 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.35 (6H, d), 3.01 (1H, septeto), 3.82 (3H, s), 7.71 (1H, s)

d) 1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-(1H)-pirazol-4-carboxaldehído

A una solución caliente de 1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-(1H)-pirazol (25.0 g) en DMF (22 ml) se adicionó cloruro de fosforilo (8.87 ml) gota a gota con agitación bajo nitrógeno y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 3 hr. Se enfrió, se diluyó con agua y diclorometano y se basificó con hidróxido de sodio 50% con enfriamiento hielo/agua. Se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo / i-hexano (1:19) seguido por acetato de etilo para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (12.61 g).

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 2.49 (3H, s), 3.58(3H, s), 6.91 (1H, s), 7.19-7.22 (4H, m), 7.29-7.38 (6H, m), 9.89 (1H, s)

e) 3-bromo-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]hidroximetil]-5-metil-7-(1-metiletil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una solución del producto de la parte c) (13.0 g) en THF (100 ml) se adicionó diisopropilamida de litio 2M (24.9 ml) gota a gota a 0-5°C con agitación bajo nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. Una solución del producto de la parte d) (14.4 g) en THF (50 ml) se adicionó gota a gota, se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 3 hr. Se vertió en una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo 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 se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo / i-hexano (1:4) seguido por acetato de etilo / i-hexano (1:2) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (17.42 g).

MS (ESI) 577 y 579 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.30 (6H, d), 2.00 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.13 (1H, septeto), 3.65 (3H, s), 5.88 (1H, d), 6.51 (1H, d), 6.75 (1H, s), 7.10-7.12 (2H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.25-7.35 (6H, m)

f) 3-bromo-2-[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-5-metil-7-(1-metiletil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una solución del producto de la parte e) (17.42 g) en diclorometano (36 ml) y ácido trifluoroacético (72 ml) se adicionó trietilsilano (36 ml) y la mezcla se calentó a 40°C con agitación bajo nitrógeno durante 48 hr. El solvente se removió bajo presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio saturada y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo sólido se trituroó con i-hexano, se recolectó por filtración y se secó, para proporcionar el compuesto del subtítulo (16.19 g)

MS (ESI) 561 y 563 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.23 (6H, d), 2.04 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.98 (1H, septeto), 3.66 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.16-7.18 (4H, m), 7.27-7.36 (6H, m)

55

g) ácido 2-[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-4,5-dihidro-5-metil-7-(1-metiletil)-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

A una solución del producto de la parte f) (16.19 g) en THF anhidro (200 ml) se adicionó una solución de cloruro de isopropilmagnesio 2M (15.87 ml) gota a gota a 0-5°C con agitación bajo nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Entonces se extinguió con una corriente de dióxido de carbono durante 2 hr, permitiendo a la mezcla calentarse hasta temperatura ambiente. Se concentró bajo presión reducida y se diluyó con ácido clorhídrico 1M. Se extrajo 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 para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (15.18 g)

MS (ESI) 527 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.26 (6H, d), 2.03 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.07 (1H, septeto), 3.82 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.15-7.20 (4H, m), 7.28-7.38 (6H, m), 16.24 (1H, s, br)

h) ácido 2-[3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-4,5-dihidro-5-metil-7-(1-metiletil)-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

A una solución del producto de la parte g) (15.18 g) en etanol (100 ml) y ácido fórmico (50 ml), bajo nitrógeno, se adicionó una cantidad catalítica de paladio sobre alúmina 10% y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El catalizador se removió mediante filtración, se añadió catalizador fresco al filtrado bajo nitrógeno y la mezcla se agitó durante 24 hr. Se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (8.23 g)

MS (ESI) 361 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.24 (6H, d), 2.08 (6H, s), 3.10 (1H, pent), 3.81 (3H, s), 4.36 (2H, s)

i) 2-[3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-[(4S)-4-hidroxi-2-

isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una suspensión del producto de la parte h) (7.13 g), clorhidrato de (S)-4-isoxazolidinol (2.73 g), y 1-hidroxibenzotriazol (3.33 g) en acetonitrilo (250 ml) se adicionó trietilamina (12.12 ml) seguida por clorofosfato de dietilo (3.16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 hr. Se concentró bajo presión reducida, se diluyó con solución saturada

55

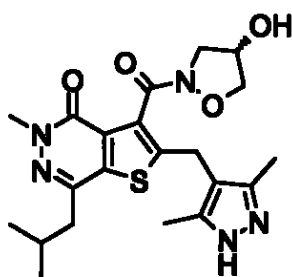
de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo / metanol (49:1) seguido por acetato de etilo / metanol (19:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (2.1 g).

MS (APCI) 432 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.23-1.26 (6H, m), 2.07-2.11 (6H, m), 2.98-3.04 (1H, m), 3.48-4.16 (9H, m), 4.67-4.79 (1H, m), 5.51-5.55 (1H, m), 12.16 (1H, s, br)

Ejemplo 2

2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



a) 2-bromo-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir de 5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (WO 9929695) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte c) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 301 y 303 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.98 (6H, d), 2.19 (1H, septet), 2.59 (2H, d), 3.82 (3H, s), 7.69 (1H, s)

b) 3-bromo-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]hidroximetil]-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-d]pyridazin-4(5H)-ona

57

Se preparó a partir del producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 parte e) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.94-0.96 (6H, m), 1.99 (3H, s), 2.11 (1H, septeto), 2.26 (3H, s),
 5 2.61-2.68 (2H, m), 3.66 (3H, s), 5.88 (1H, d), 6.53 (1H, d), 6.91 (1H, s), 7.10-7.20 (4H, m), 7.25-7.38 (6H, m)

c) 3-bromo-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

10 Se preparó a partir del producto de la parte b) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 parte f) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 575 y 577 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.88 (6H, d), 1.99 (3H, s), 1.99-2.04 (1H, m), 2.15 (3H, s), 3.66 (3H,
 15 s), 3.97 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.15-7.37 (6H, m)

d) ácido 2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-4,5-dihidro-5-metil-7-(2-metilpropil)-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

20 Se preparó a partir del producto de la parte c) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 parte g) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$

e) ácido 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-4,5-dihidro-5-metil-7-(2-metilpropil)-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

25 Se preparó a partir del producto de la parte d) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 parte h) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.89 (6H, d), 2.07-2.13 (7H, m), 2.62 (2H, d), 3.81 (3H, s), 4.34 (2H, s)

f) 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

35 Se preparó a partir del producto de la parte e) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 parte i) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

57

MS(APCI) 446 $[M+H]^+$

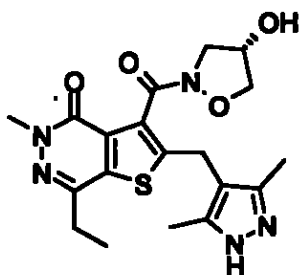
δ^1H_{DMSO} 0.89-0.91 (6H, m), 2.04-2.12 (7H, m), 2.55-2.58 (2H, m), 3.48-4.16 (9H, m), 4.63-4.80 (1H, m), 5.52 (1H, s, br)

5

Ejemplo 3

2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-yl)metil]-7-etil-3-[[[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

10



a) N-metoxi-N-metilpropanamida

- 15 A una solución de cloruro de propanolol (15ml) en DCM (250ml) bajo nitrógeno se adicionó N,O-dimetilhidroxilamina (17g) y trietilamina (72ml) a 0°C con agitación. Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente durante 5h posteriormente se filtró, el filtrado se evaporó bajo presión reducida y posteriormente se trituró con dietil éter. El
- 20 filtrado resultante se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite (17.7g)

$\delta^1H_{CDCl_3}$ 1.14 (3H, t), 2.43 (2H, q), 3.08 (3H, s), 3.67 (3H, s)

b) ácido 2-(1-oxopropil)-3-tiofencarboxílico

- 25 Se preparó a partir de ácido tiofen-3-carboxílico y el producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte a) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

$\delta^1H_{CDCl_3}$ 1.91 (3H, t), 3.18 (2H, q), 7.64 (1H, d), 7.98 (1H, d)

- 30 **c) 5-metil-7-etil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona**

Se preparó a partir del producto de la parte b) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte b) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.38 (3H, t), 2.86 (2H, q), 3.85 (3H, s), 7.60 (1H, d), 7.75 (1H, d)

5

d) 2-bromo-7-etil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte c) (4.8g) en DCM (50ml) el cual se trató con ácido metansulfónico (0.8ml) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (3.5g). La mezcla se agitó bajo nitrógeno, en la oscuridad, durante 20h. Se adicionaron ácido metansulfónico (0.8ml) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (3.5g) adicionales y la mezcla se agitó durante 20 h adicionales. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con solución de tiosulfato de sodio (x2) posteriormente salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/acetato de etilo (9:1) seguido por iso-hexano/acetato de etilo (8:2) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (3g).

10

15

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.35 (3H, t), 2.77 (2H, q), 3.82 (3H, s), 7.70 (1H, s)

20

e) 3-bromo-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]hidroximetil]-7-etil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte d) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte e) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

25

MS (ESI) 563 y 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.35 (3H, t), 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.81 (2H, q), 3.80 (3H, s), 6.04 (1H, s), 6.56 (1H, s), 7.08-7.17 (4H, m), 7.26-7.35 (6H, m)

30

f) 3-bromo-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte e) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte f) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

35

MS (ESI) 547 y 549 $[\text{M}+\text{H}]^+$

60

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.28 (3H, t), 2.10 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.74 (2H, q), 3.80 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.15 (4H, m), 7.33 (6H, m)

5 g) ácido 2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

Se preparó a partir del producto de la parte f) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte g) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 513 [M+H]⁺

10 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.34 (3H, t), 2.07 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.79 (2H, q), 3.93 (3H, s), 4.55 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.17 (4H, m), 7.32 (6H, m)

15 h) ácido 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

Se preparó a partir del producto de la parte g) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte h) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 347 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.22 (3H, t), 2.08 (6H, s), 2.79 (2H, q), 3.81 (3H, s), 4.32 (2H, s)

20

i) 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte h) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte i) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

25

MS (ESI) 418 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.23 (3H, m), 2.05 (3H, m), 2.13 (3H, m), 2.74 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.51-4.16 (6H, m), 4.61-4.82 (1H, m), 5.55 (1H, m).

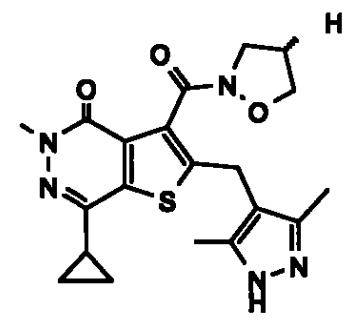
30

Ejemplo 4

7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

35

60



a) N-metoxi-N-metil-ciclopropancarboxamida

- 5 Se preparó a partir de cloruro de ciclopropancarbonilo siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, parte a) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite.

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.81 (2H, m), 0.99 (2H, m), 2.14 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.67 (3H, s)

10 **b) ácido 2-(ciclopropilcarbonil)-3-tiofencarboxílico**

Se preparó a partir del ácido tiofen-3-carboxílico y el producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte a) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.31 (2H, m), 1.48 (2H, m), 2.59 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.98 (1H, d)

15

c) 7-ciclopropil-5-metil-tienol[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte b) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte b) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

20 **MS (ESI) 207 [M+H]⁺**

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.02 (2H, m), 1.08 (2H, m), 2.02 (1H, m), 3.78 (3H, s), 7.59 (1H, d), 7.75(1H, d)

d) 2-bromo-7-ciclopropil-5-metil-tienol[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

- 25 Se preparó a partir de una solución agitada rápidamente del producto de la parte c) (9.0g) en solución saturada de bicarbonato de sodio (150ml), se trató con bromo 6.7ml. Después de 25 min. se adicionó solución de metabisulfito de sodio gota a gota y con agitación y sonicación se formó un sólido. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, se secó en un horno
- 30 de vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice,

eluyendo con iso-hexano/acetato de etilo (9:1) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (8.0g).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.04 (4H, m), 1.84 (1H, m), 3.77 (3H, s), 7.69 (1H, s)

5 **e) 3-bromo-7-ciclopropil-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-5-metil-tienol[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona**

Se preparó a partir del producto de la parte d) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte e) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

10 **MS (ESI) 575 y 577 [M+H]⁺**

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.05 (4H,m), 1.92 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.06 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.15 (4H, m), 7.32 (6H, m)

15 **f) 3-bromo-7-ciclopropil-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-5-metil-tienol[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona**

Se preparó a partir del producto de la parte e) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte f) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 559 y 561 [M+H]⁺

20 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.98 (4H, m), 1.83 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.16 (4H, m), 7.31 (6H, m)

g) ácido 7-ciclopropil-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-tienol[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

25 Se preparó a partir del producto de la parte f) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte g) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 525 [M+H]⁺

30 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.06 (4H, m), 1.87 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.63 (1H, s), 7.18 (4H, m), 7.35 (6H, m)

h) ácido 7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-tienol[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

35 Se preparó a partir del producto de la parte g) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte h) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 359 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.95 (4H, m), 2.18 (6H, s), 2.20 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.39 (2H, s)

5 i) 7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-Il)metil]-3-[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

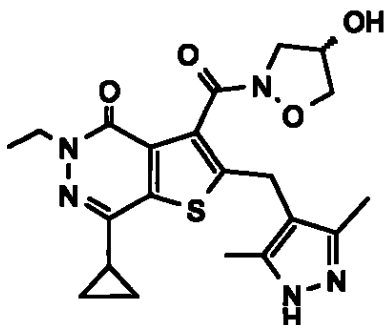
Se preparó a partir de una solución de la parte h) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte i) para proporcionar the título compuesto como un sólido.

MS (ESI) 430 [M+H]⁺

10 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.92 (4H, m), 2.03 (3H, m), 2.14 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.50-4.14 (6H, m), 4.56-4.79 (1H, m), 5.54 (1H, m)

Ejemplo 5

15 7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-Il)metil]-5-etil-3-[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



20

a) 7-ciclopropil-5-etil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir de una suspensión del producto del ejemplo 4, parte b) (12.0g) en etanol (150ml) la cual se trató con trietilamina (19ml) y oxalato de etilhidrazina (9.9g). La mezcla se reflujo durante 6hr, entonces se permitió que enfriara y se evaporó bajo presión reducida. El aceite resultante se particionó entre solución de hidróxido de sodio 1N y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con solución de hidróxido de sodio 1N, salmuera y después agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite (10.8g).

25

30

MS (ESI) 221 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.02 (2H, m), 1.11 (2H, m), 1.38 (3H, t), 2.02 (1H, m), 4.24 (2H, q), 7.58 (1H, d), 7.75 (1H, d)

5 **b) 2-bromo-7-ciclopropil-5-etil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona**

Se preparó a partir del producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, parte d) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 299 y 301 [M+H]⁺

10 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.04 (4H, m), 1.37 (3H, t), 1.84 (1H, m), 4.20 (2H, q), 7.70 (1H, s)

c) 3-bromo-7-ciclopropil-2-[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]hidroximetil-5-etil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

15 Se preparó a partir del producto de la parte b) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte e) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 895 y 591 [M+H]⁺

20 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.01 (2H, m), 1.05 (2H, m), 1.37 (3H, t), 1.92 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 4.19 (2H, m), 6.06 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.09 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.31 (6H, m)

d) 3-bromo-7-ciclopropil-2-[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil-5-etil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

25 Se preparó a partir del producto de la parte c) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte f) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 573 y 575 [M+H]⁺

30 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.97-1.05 (4H, m), 1.35 (3H, t), 1.82 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.19 (2H, q), 6.61 (1H, s), 7.16 (4H, m), 7.35 (6H, m)

e) ácido 7-ciclopropil-2-[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil-5-etil-4,5-dihidro-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

35 Se preparó a partir del producto de la parte d) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte g) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 539 [M+H]⁺

b5

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.04 (4H, m), 1.39 (3H, t), 1.88 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.15 (3H, s), 4.28 (2H, q), 4.56 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.17 (4H, m), 7.34 (6H, m)

f) ácido 7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-etil-4,5-dihidro-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

Se preparó a partir del producto de la parte e) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte h) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 373 [M+H]⁺

g) 7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-etil-3-[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

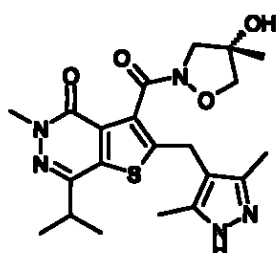
Se preparó a partir de una solución del producto de la parte f) (260mg) en diclorometano (4ml) la cual se trató con clorohidrato de (S)-4-isoxazolidinol (105mg), PiBrOP (285mg) y trietilamina (0.23ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con diclorometano/metanol 98:2 seguido por diclorometano/metanol 96:4 después HPLC preparativa de fase reversa utilizando acetonitrilo/amoníaco ac. para proporcionar el compuesto del título como un sólido (80mg).

MS (ESI) 444[M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.93 (4H, m), 1.37-1.43 (3H, m), 1.97-2.16 (7H, m), 3.58-3.94 (9H, m), 5.39-5.60 (1H, m), 12.17 (1H, bs)

Ejemplo 6

2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



C.S

a) 2-[[[(2S)-2-metiloxiranil]metoxi]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se agitó una mezcla de N-hidroxiftalimida (5.3g), [(2S)-2-metiloxiran-2-il]metil 3-nitrobenzensulfonato (5.9g) y trietilamina (10.6ml) en diclorometano (15ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una columna de sílice y se eluyó con diclorometano para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (3.1g).

MS (APCI) 234 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.63 (3H, s), 2.69 (1H, d), 2.76 (1H, d), 4.17 (1H, d), 4.21 (1H, d), 7.73-7.78 (2H, m), 7.82-7.87 (2H, m)

b) 2-[[[(2R)-3-cloro-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

El producto de la parte a) (3.0g) se trató con ácido clorhídrico concentrado (12ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se particionó entre agua y diclorometano, los orgánicos se secaron y purificaron mediante cromatografía (EtOAc) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (3.3g).

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.29(3H, S), 3.67 (1H, d), 3.76 (1H, d), 4.09 (1H, d), 4.15 (1H, d), 7.86 (4H, s), 5.24 (1H,s)

c) metil éster del ácido 2-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-benzóico

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte b) (3.3. g) en metanol (25 ml) la cual se trató con trietilamina (3.4 ml) y se calentó bajo nitrógeno a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano a 5% metanol en diclorometano. Se mejoró la pureza quiral del producto mediante recristalización dos veces a partir de acetonitrilo para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (1.92 g).

HPLC: (9010THIP.M) 50mm columna chiracel AD, ee >99%

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.52 (3H, s), 3.59 (1H, d), 3.81 (1H, d), 3.88 (1H, d), 4.04 (1H, s), 4.34 (1H, d), 3.92 (3H, s), 7.45 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.62 (1H, t), 8.00 (1H, d).

d) clorhidrato de (4S)-4-metil-4-isoxazolidinol

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte c) (4.9g) en ácido clorhídrico 2N (30 ml) la cual se calentó bajo nitrógeno a reflujo

durante 4 horas. Después del enfriamiento el precipitado se removió por filtración y los licores se concentraron hasta sequedad bajo vacío. El residuo se trituró con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (1.79 g).

5 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.42 (3H, s), 3.29 (1H, d), 3.41 (1H, dd), 3.87 (1H, d), 4.05 (1H, dd).

e) 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3,-d]piridazin-4(5H)-ona

A una solución del producto de la parte d) (85 mg), el producto del ejemplo 1
10 parte h) (201 mg) y PiBroP (285 mg) en DCM (5 ml) se adicionó trietilamina (0.23 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 hr. Se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo / metanol (50:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (129 mg).

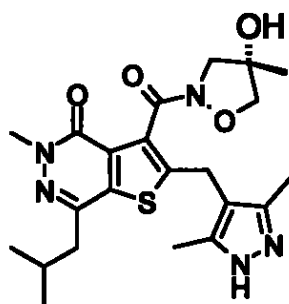
15 MS (APCI) 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.18-1.44 (9H, m), 2.08 (6H, d), 2.98-3.10 (2H, m), 3.57-4.00 (8H, m), 5.40 (0.66H, s), 5.76 (0.33H, s), 12.15 (1H, s, br)

20 Ejemplo 7

2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3,-d]piridazin-4(5H)-ona

25



a) 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3,-d]piridazin-4(5H)-ona

30

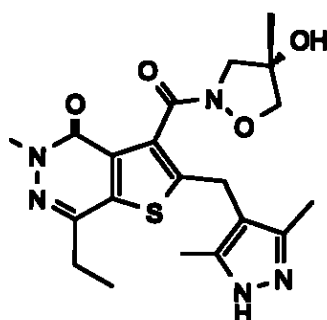
Se preparó a partir del producto del ejemplo 2 parte e) siguiendo el procedimiento del ejemplo 6 parte e) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS(APCI) 480 [M+H]⁺

5 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.90 (6H, d), 1.27-1.44 (3H, m), 2.04-2.12 (7H, m), 2.55-2.59 (2H, m), 3.57-3.93 (9H, m), 5.40 (0.66H, s), 5.59 (0.33H, s), 12.16 (1H, s)

Ejemplo 8

10 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]píridazin-4(5H)-ona



15

a) ácido 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-tieno[2,3-d]píridazin-3-carboxílico

Se preparó a partir del producto del ejemplo 3, parte g) (1.0g) en ácido trifluoroacético (10ml) bajo reflujo durante 20hrs. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida, formando un azeótropo con diclorometano (x3). El residuo se trituró con agua y después con éter, y el sólido se recolectó y secó para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (580mg).

25 MS (ESI) 347 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.22 (3H, t), 2.01 (6H, s), 2.80 (2H, q), 3.83 (3H, s), 4.39 (2H, s)

b) 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]píridazin-4(5H)-ona

30 Se preparó a partir del producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, parte e) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) 432 [M+H]⁺

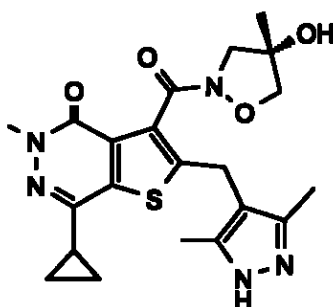
$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.21 (3H, m), 1.25-1.44 (3H, m), 2.07 (6H, bs), 2.75 (2H, m), 3.63-3.94 (9H, m), 5.39-5.60 (1H, m), 12.16 (1H, bs)

5

Ejemplo 9

7-clclopopil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

10



a) 7-clclopopil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

15

Se preparó a partir del producto del ejemplo 4, parte h) siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, parte e) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) 444 [M+H]⁺

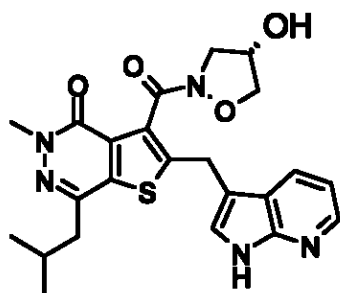
20

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.93 (4H, m), 1.37-1.43 (3H, m), 1.97-2.16 (7H, m), 3.58-3.94 (9H, m), 5.39-5.60 (1H, m), 12.17 (1H, m)

Ejemplo 10

3-[(4S)-4-hidroxisoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

25



a) 3-bromo-2-[hidroxil[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]metil]-5-
metil-7-(2-metilpropil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una solución del producto del ejemplo 2 parte a) (0.22 g) en THF anhidro (5 ml) se adicionó LDA 2.0M (0.44 ml) a -78°C bajo nitrógeno con agitación. Después de 20 minutos se adicionó una solución de 1-(fenilsulfonil)1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-carboxaldehído (0.23 g) en THF anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. Se vertió en agua y se extrajo 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 se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con i-hexano / acetato de etilo (1:1) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0.2 g).

MS (ESI) 587 y 589 [M+H]⁺

b) 3-bromo-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-[[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]metil]-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una solución del producto de la parte a) (0.2 g) en DCM (0.5 ml) se adicionó trietilsilano (0.5 ml) y ácido trifluoroacético (1.0 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 24 hr. Se concentró al vacío, se diluyó con solución de carbonato ácido de sodio y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con i-hexano / acetato de etilo (3:1) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0.17 g).

MS (ESI) 571 y 573 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0.94 (6H, d), 2.12 (1H, septet), 2.52 (2H, d), 3.82 (3H, s), 4.30 (2H, s), 7.14-7.19 (1H, m), 7.47-7.61 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.76 (1H, dd), 8.20 (2H, d), 8.45 (1H, dd)

71

c) ácido 4,5-dihidro-5-metil-7-(2-metilpropil)-4-oxo-2-[[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]metil]-tieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

A una solución del producto de la parte b) (0.17 g) en THF anhidro (8 ml) se adicionó cloruro de isopropilmagnesio 2.0M (0.164 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se extinguió con una corriente de dióxido de carbono durante 45 mins. Se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (0.16 g).

MS (ESI) 537 [M+H]⁺

d) ácido 4,5-dihidro-5-metil-7-(2-metilpropil)-4-oxo-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

Una solución del producto de la parte c) (0.16 g) en metanol (5 ml) se trató con hidróxido de potasio (50 mg) y se calentó bajo reflujo durante 1.5 hr. Se concentró al vacío, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (0.10 g).

MS (ESI) 397 [M+H]⁺

e) 3-[[4S)-4-hidroxisoxazolidin-2-il]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una suspensión agitada del producto de la parte d) (50 mg) en DCM (2 ml) bajo nitrógeno se adicionó hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (39 mg) y después de 15 minutos se añadió EDCI (48 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se adicionaron clorhidrato de (S)-4-isoxazolidinol (32 mg) y trietilamina (53 µl) y la mezcla se agitó durante la noche. Se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo / metanol (50:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (19 mg).

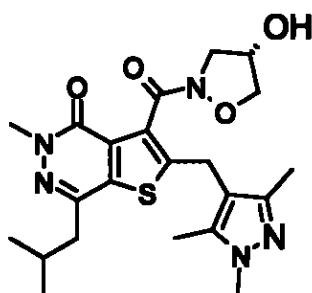
MS(APCI) 468 [M+H]⁺

71

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.85-0.87 (6H, m), 1.99-2.05 (1H, septeto), 2.50 (2H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 3.66 (3H, d), 3.73-3.78 (1H, m), 3.95-3.98 (1H, m), 4.14-4.19 (1H, m), 4.30-4.39 (2H, m), 4.67 (0.4H, m), 4.81 (0.6H, m), 5.55 (1H, s, br), 7.00-7.03 (1H, m), 7.45-7.49 (1H, m), 7.89-7.94 (1H, m), 8.20-8.21 (1H, m), 11.59 (1H, s)

Ejemplo 11

3-[[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



15

a) 3-bromo-2-[hidroxi(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto del ejemplo 2 parte a) y 1,3,5-pirazol-4-carboxaldehído por medio del método del ejemplo 10 parte a) para proporcionar el compuesto del subtítulo.

MS (ESI) 439 y 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.93-0.96 (6H, m), 2.01 (3H, s), 2.13 (1H, septeto), 2.17 (3H, s), 2.59-2.69 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.66 (3H, s), 5.84 (1H, d), 6.43 (1H, d)

b) 3-bromo-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte a) por medio del método del ejemplo 10 parte b) para proporcionar el compuesto del subtítulo.

MS (ESI) 423 y 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.88 (6H, d), 2.01 (3H, s), 2.05 (1H, septet), 2.17 (3H, s), 2.50-2.54 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.93 (3H, s)

c) ácido 4,5-dihidro-5-metil-7-(2-metilpropil)-4-oxo-2-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

Se preparó a partir del producto de la parte b) por medio del método del ejemplo 10 parte c) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 389 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.88 (6H, d), 2.00 (3H, s), 2.06 (1H, septet), 2.14 (3H, s), 2.56 (2H, d), 3.68 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.36 (2H, s), 16.20 (1H, s, br)

10

d) 3-[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte c) por medio del método del ejemplo 10 parte e) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

15

MS (APCI) 460 [M+H]⁺

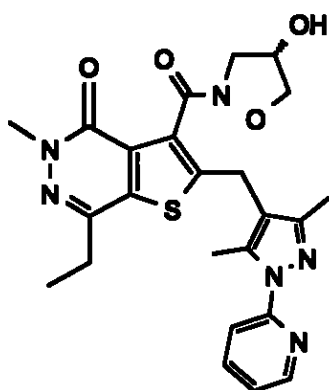
$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.90 (6H, d), 2.00-2.14 (7H, m), 2.56 (2H, d), 3.48-4.16 (12H, m), 4.60-4.82 (1H, m), 5.50-5.60 (1H, m)

20

Ejemplo 12

2-[(3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

25



a) 2-bromo-7-etil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto del ejemplo 3, parte b) siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, parte d) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 273 y 275 $[M+H]^+$

5 $\delta^1H_{CDCl_3}$ 1.35 (3H, t), 2.77 (2H, q), 3.82 (3H, s), 7.70 (1H, s)

b) 3-(1,3-ditian-2-iliden)-2,4-pentanodiona

A una solución de 2,4-pentanodiona (10.5ml) en dimetilformamida (200ml) se adicionó carbonato de potasio (42.5g) luego disulfuro de carbono (9.3ml). A la mezcla resultante se adicionó 1,3-dibromopropano, gota a gota durante 40 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20hrs. posteriormente se adicionó hielo/agua (200ml) y la suspensión se agitó durante 1hr. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua y posteriormente se recrystalizó a partir de etanol para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (23.3g).

MS (ESI) 217 $[M+H]^+$

$\delta^1H_{CDCl_3}$ 2.28 (2H, pentet), 2.34 (6H s), 2.95 (4H, t)

c) 3-(1,3-ditian-2-il)-2,4-pentanodiona

A una suspensión enfriada con hielo del producto de la parte b) (23.3g) en metanol seco se adicionaron virutas de magnesio (9.0g) en porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18hrs. La mezcla se evaporó bajo presión reducida, posteriormente se adicionó agua (500ml) y la mezcla se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado con agitación. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (x2) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/acetato de etilo (9:1) y recrystalizando posteriormente a partir de isopropil alcohol para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (4.0g).

$\delta^1H_{CDCl_3}$ 2.03 (2H, m), 2.25 (6H s), 2.78 (2H, m), 2.94 (2H, m), 4.32 (1H, d), 4.51 (1H, d)

35 **d) 2-[4-(1,3-ditian-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]-piridina**

75

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte c) (2.8g) y 2-piridilhidrazina (1.55g) en etanol (20ml) agitada a temperatura ambiente durante 19hrs y posteriormente calentada a reflujo durante 1hr. Después de la evaporación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/acetato de etilo (8:2) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (1.4g).

MS (ESI) 292 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.92 (1H, s), 2.16 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.88 (2H, dt), 3.06 (2H, m), 5.26 (1H, s), 7.17 (1H, m), 7.77 (2H, m), 8.42 (1H, m)

10

e) 3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxaldehído

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte d) en acetonitrilo (80ml) y agua (10ml) con addition of N-bromosuccinimida (1.22g) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1.5 hrs. posteriormente se adicionó N-bromosuccinimida (0.5g) adicional y la mezcla se agitó durante otras 1.5hrs. Se adicionó N-bromosuccinimida (0.2g) adicional y la mezcla se agitó durante otros 45 min. antes de extinguir con solución de sulfito de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con agua posteriormente con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

20

MS (ESI) 202 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 2.43 (3H, s), 2.83 (3H, s), 7.46 (1H, m), 7.83 (1H, d), 8.04 (1H, td), 8.55 (1H, m), 10.10 (1H, s)

25

f) 3-bromo-2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]hidroximetil]-7-etil-5-metil-tienof[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una solución del producto de la parte a) (930mg) en THF (10 ml) se adicionó diisopropilamida de litio recientemente preparada (1.6ml de n-butil litio en hexanos y 0.62ml de diisopropilamina en THF 10ml) gota a gota a -78°C con agitación bajo nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. Se adicionó una suspensión del producto de la parte e) (705mg) en THF (10 ml) gota a gota y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 hr. Se vertió en solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (x3), los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y

35

75

evaporaron bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (800mg).

MS (ESI) 474 y 476 [M+H]⁺

5 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.28 (3H, t), 2.12 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.82 (2H, quartet), 3.66 (3H, s), 5.98 (1H, m), 6.67 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.95 (1H, m), 8.46 (1H, m)

g) 3-bromo-2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-5-metil-tienol[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

10 Se preparó a partir del producto de la parte f) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte f) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 458 y 460 [M+H]⁺

15 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.19 (3H, t), 2.17 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.73 (2H, cuarteto), 3.67 (3H, s), 4.07 (2H, s), 7.35 (1H, m), 7.83 (1H, m), 7.96 (1H, m), 8.47 (1H, m)

h) ácido 2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-tienol[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

20 A una solución del producto de la parte g) (485 mg) en THF anhidro (20 ml) se adicionó una solución de cloruro de isopropil magnesio 2M (0.58 ml) gota a gota a 0-5°C con agitación bajo nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Se extinguió con una corriente de dióxido de carbono durante 2.5 hr permitiendo que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Se adicionó ácido clorhídrico 2M y se reajustó hasta pH 3 con
25 solución de hidróxido de sodio 1M. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (175 mg).

30 MS (ESI) 424 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.18 (3H, t), 2.15 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.82 (2H, cuarteto), 3.83 (3H, s), 4.51 (2H, s), 7.35 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.94 (1H, m), 8.48 (1H, m)

35 i) 2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-3-[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tienol[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

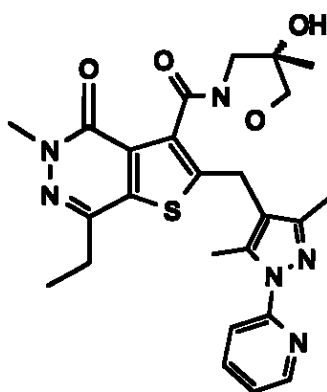
Se preparó a partir del producto de la parte h) siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, parte g) para proporcionar the título compuesto as a sólido.

MS (ESI) 495 [M+H]⁺

¹H_{DMSO} 1.22 (3H, t), 2.15 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.66 (2H, m), 3.30 (3H, m),
 5 3.49-4.18 (6H, m), 4.56-4.81 (1H, m), 5.52 (1H, m), 7.32 (1H, dt), 7.81 (1H, d), 7.96 (1H, dt), 8.45 (1H, d)

Ejemplo 13

10 2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



15

a) 2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto del ejemplo 12 parte h) siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, parte e) para proporcionar el compuesto del
 20 título como un sólido.

MS (ESI) 509 [M+H]⁺

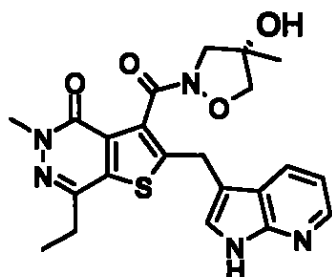
¹H_{DMSO} 1.22 (3H, t), 1.33-1.44 (3H, m), 2.17 (3H, m), 2.57 (3H, s), 2.76 (2H, m), 3.56-4.10 (9H, m), 5.27-5.58 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.94 (1H, m), 8.46 (1H, m)

25

Ejemplo 14

7-etil-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]carbonil]-5-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

20



5

a) 2-bromo-7-etil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto del ejemplo 3, parte c) siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, parte d) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

10 MS (ESI) 273/275 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.35 (3H, t), 2.77 (2H, q), 3.82 (3H, s), 7.70 (1H, s)

b) 3-bromo-7-etil-2-([hidroxil[1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]metil]-5-metiltieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

15 Se preparó a partir del producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del ejemplo 10, parte a) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 559/561 [M+H]⁺

20 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.16 (3H, t), 2.79 (2H, q), 3.65 (3H, s), 6.62 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.62 (2H, m), 7.74 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 8.10 (2H, m), 8.38 (1H, m)

c) 3-bromo-7-etil-5-metil-2-([1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]metil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

25 Se preparó a partir del producto de la parte b) siguiendo el procedimiento del ejemplo 10, parte b) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 543/545 [M+H]⁺

78

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.18 (3H, t), 2.65 (2H, q), 3.64 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.35 (1H, m), 7.61 (2H, m), 7.71 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 8.07 (2H, m), 8.39 (1H, m)

5 **d) ácido 7-etil-5-metil-4-oxo-2-[(1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico**

Se preparó a partir del producto de la parte c) siguiendo el procedimiento del ejemplo 10, parte c) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

10 **MS (ESI) 509 [M+H]⁺**

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.25 (3H, m), 2.73 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.82 (2H, s), 7.26 (1H, m), 7.63 (3H, m), 7.74 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.04 (2H, m), 8.37 (1H, m)

15 **e) ácido 7-etil-5-metil-4-oxo-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico**

Se trató una solución del producto de la parte d) (0.23 g) en metanol (10 ml) con hidróxido de potasio (76 mg) y se calentó bajo reflujo durante 3 hr. Se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Se acidificó la capa acuosa hasta pH 5 utilizando ácido acético glacial y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (0.064 g).

25 **MS (ESI) 369 [M+H]⁺**

f) 7-etil-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metilsoxazolidin-2-il]carbonil]-5-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una solución del producto de la parte e) (0.08 g), y 1-hidroxibenzotriazol (0.037 g) en dimetilformamida (2 ml) se adicionó trietilamina (0.135 ml) seguido por clorofosfato de dietilo (0.035 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1.5 hr. Se adicionó clorhidrato de (4S)-4-metil-4-isoxazolidinol (0.033 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 hr. Se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos se

30

secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM / metanol (98:2) seguido por DCM / metanol (96:4) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0.05g).

5 MS (ESI) 454 [M+H]⁺

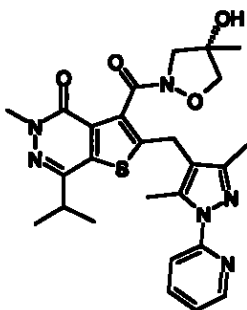
$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1.17 (3H, m), 1.32-1.46 (3H, m), 2.70 (2H, q), 3.65 (3H, m), 3.72-3.83 (4H, m), 4.36 (2H, m), 5.23-5.62 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.92 (1H, m), 8.20 (1H, dd), 11.58 (1H, bs)

10

Ejemplo 15

2-[(3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)teno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

15



20

a) 3-bromo-2-[(3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]hidroximetilo]-7-(1-metiletil)-5-metil-teno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto del ejemplo 1 parte c) siguiendo el procedimiento del ejemplo 12, parte f) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (APCI) 489 y 491 [M+H]⁺

25

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.35 (6H, d), 2.35 (3H, s), 2.75 (1H, s), 2.87 (1H, bs), 3.07 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.21 (1H, s), 7.21 (1H, m), 8.78 (2H, m)

b) 3-bromo-2-[(3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il)metil]-7-(1-metiletil-5-metil-teno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, parte f) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 472 y 474 [M+H]⁺

5 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.28 (6H, d), 2.26 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.94 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.01 (2H, s), 7.19 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.88 (1H, dd), 8.44 (1H, m)

c) ácido 2-[(3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazin-3-carboxílico

10 Se preparó a partir del producto de la parte b) siguiendo el procedimiento del ejemplo 12, parte h) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 438 [M+H]⁺

15 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.30 (6H, d), 2.23 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.20 (1H, dd), 7.83 (1H, td), 7.91 (1H, d), 8.45 (1H, dd), 16.82 (1H, s)

d) 2-[(3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3,-d]piridazin-4(5H)-ona

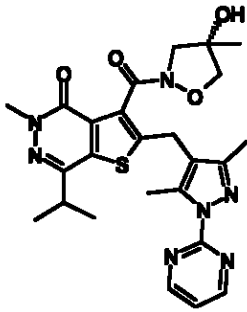
20 Se preparó a partir del producto de la parte c) siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, parte g) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) 523 [M+H]⁺

25 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.31 (6H, m), 1.51 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.00 (1H, m), 3.44 (1H, d), 3.79 (3H, s), 3.81 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.11 (2H, dd), 4.56 (1H, d), 6.13 (1H, s), 7.18 (1H, t), 7.82 (2H, m), 8.44 (1H, d)

Ejemplo 16

30 2-[(3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3,-d]piridazin-4(5H)-ona



Se preparó a partir del producto del ejemplo 6 (0.9g) y 2-bromopirimidina
 5 (0.64g) en acetonitrilo (3mL) se calentó en un horno microondas a 130°C
 durante 15 mins. Después de la evaporación, el residuo se purificó mediante
 cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/
 metanol (20:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido
 (0.032 g).

10 MS (ESI) 524 [M+H]⁺

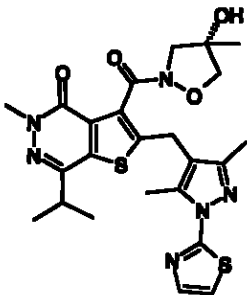
$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1.31 (6H, t), 1.52 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.97 (1H, m),
 3.40 (1H, d), 3.83 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.13 (2H, dd), 4.56 (1H, d), 6.12 (1H,
 b), 7.19 (1H, t), 8.77 (2H, d)

15

Ejemplo 17

2-[(3,5-dimetil-1-(2-tiazolil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[[(4S)-4-hidroxi-4-
metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)teno[2,3-
d]piridazin-4(5H)-ona

20



Se preparó a partir del producto del ejemplo 6 (0.222g), 2-bromotiazol (0.222g), yoduro de cobre (I) (0.95g) y trans-diaminociclohexano (0.06mL) mezclados bajo nitrógeno. Se adicionaron carbonato de potasio (0.222g) y dioxano seco (2mL) y la mezcla se calentó a 110°C durante 3 días. Después de la evaporación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/ metanol (98:2) posteriormente HPLC preparativa en fase reversa utilizando acetonitrilo/amoniaco ac. para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0.023g).

MS (ESI) 529 [M+H]⁺

¹H_{CDCl₃} 1.31 (6H, t), 1.51 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.00 (1H, m), 3.41 (1H, d), 3.79 (3H, s), 3.80 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.09 (2H, dd), 4.55 (1H, d), 6.10 (1H, s), 7.06 (1H, d), 7.53 (1H, d)

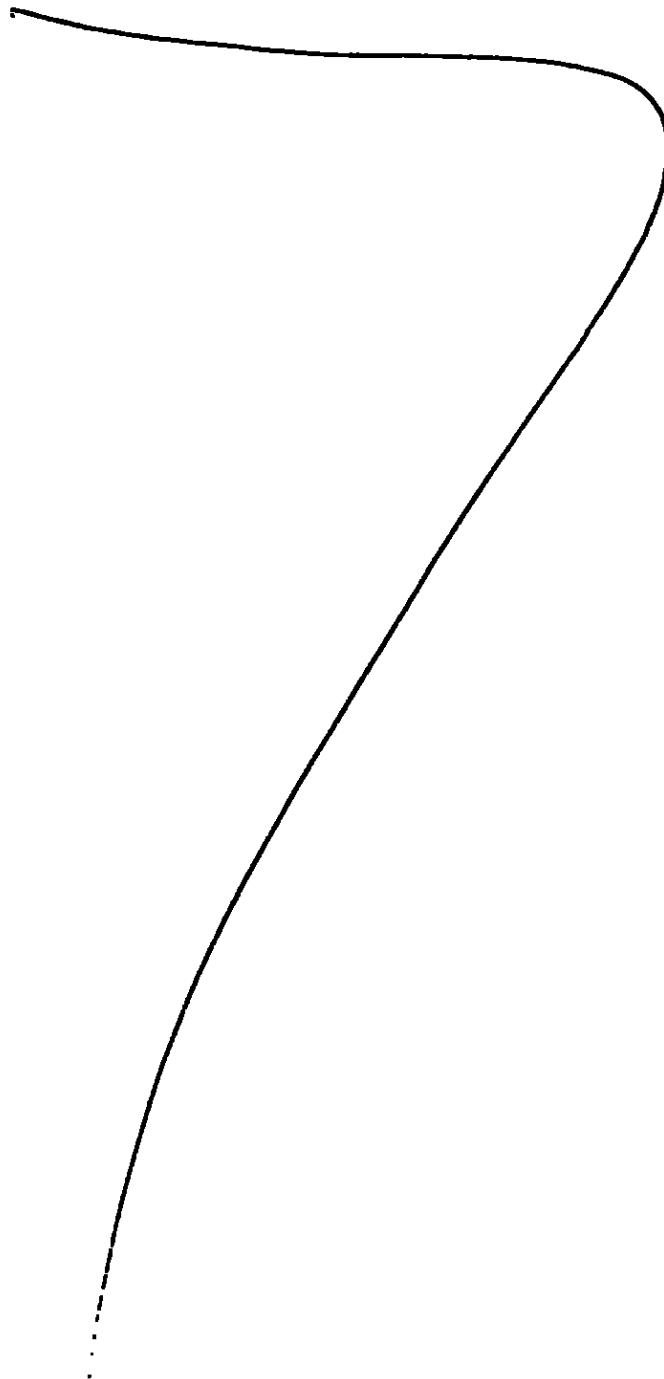
15 Datos Farmacológicos

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 10μl del patrón diluido 50 veces, o diluciones de éste, al pozo para proporcionar concentraciones en el ensayo que partieran desde 9.5μM 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 (0.5μCi) 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.

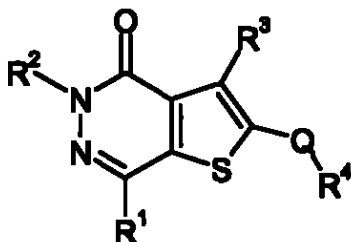
Se encontró que los compuestos de los Ejemplos exhiben un valor IA_{50} de menos de 1×10^{-6} M en la prueba anterior. Los Ejemplos 3, 7 y 12 tienen un PIA_{50} de 8.2, 7.6 y 8.8, respectivamente, en la prueba anterior.



REVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

5



(I)

caracterizado porque:

10

R^1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono el cual es opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, siendo cada uno de los anteriores opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

15

R^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

20

R^3 es un grupo $CO-G$ o SO_2-G donde G es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre adyacente al nitrógeno, y opcionalmente sustituido por hasta 3 grupos seleccionados de hidroxilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

25

Q es CR^5R^6 donde R^5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o flúor y R^6 es hidrógeno, OH o flúor, o R^5 y R^6 juntos forman un grupo $=O$, con la condición de que R^5 no puede ser flúor cuando R^6 es OH;

30

R^4 es un sistema de anillo aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el sistema de anillo opcionalmente sustituido por hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alcoxi de 1

a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, ciano, hidroximetilo, metiltio, $-NR^7R^8$, $-CO-NR^7R^8$, $-SO_2.NR^7R^8$, o un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros en donde hasta 3 átomos del anillo
5 pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el cual puede así mismo ser sustituido por hasta 4 grupos seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, (poli)halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a
10 4 átomos de carbono, (poli)halo-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, tioxo, ciano, hidroximetilo, metiltio, $-NR^7R^8$, $-CO-NR^7R^8$, $-SO_2.NR^7R^8$;

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o R^7 y R^8 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos
15 pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros,

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en el cual R^2 es
25 metilo.

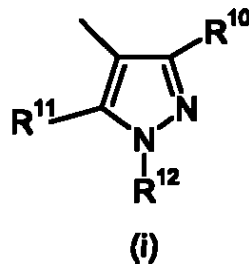
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3
30 en el cual R^3 es un grupo CO-G.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4
en el cual Q es CH_2 .

35 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el cual R^4 es un anillo aromático de 5 miembros que contiene dos

heteroátomos opcionalmente sustituido tal como se definió en la reivindicación 1.

- 5 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 caracterizado porque R^4 es un grupo de la sub-fórmula (i)



10

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 R^{12} es seleccionado de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros en donde hasta 3 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- 20 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizado porque R^{10} y R^{11} son metilo.

9. Un compuesto de la fórmula (I) seleccionado de:

25

- 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
 30 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
 7-ciclopropil-2[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-

- isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-5-etil-3-[[4*S*]-4-hidroxi-2-
 isoxazolidinil]carbonil]-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-metil-2-
 5 isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-
 isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-
 ona,
 2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-
 10 isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-
 isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 3-[[4*S*]-4-hidroxiisoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-(1*H*-
 pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 15 3-[[4*S*]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-[(1,3,5-
 trimetilpirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-7-etil-3-[[4*S*]-4-hidroxi-2-
 isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-7-etil-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-
 20 metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 7-etil-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]carbonil]-5-metil-2-(1*H*-
 pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 2-[(3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-
 isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 25 2-[(3,5-dimetil-1-(2-pirimidinil)-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-
 2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 2-[(3,5-dimetil-1-(2-tiazolil)-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-
 isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona
 30 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Un compuesto tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones
 1 a 9 para uso en terapia.

11. 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 9 en asociación con un portador farmacéutico.

5

12. 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 9.

10

13. 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 9.

15

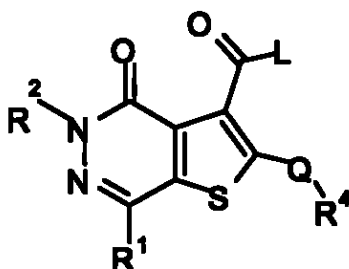
20

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) caracterizado porque comprende:

25

(a) para compuestos de la fórmula (I) donde R^3 es COG:

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



30

(II)

en el cual R^1 , R^2 , R^4 y Q son como se definieron en la fórmula (I) o son derivados protegidos del mismo, con un compuesto de la fórmula (III):

5



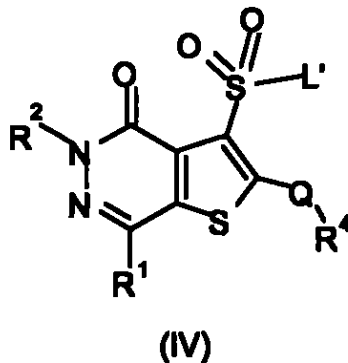
donde G es tal como se definió en la fórmula (I) en la presencia de un agente de acoplamiento, o

10

(b) para compuestos de la fórmula (I) donde R^3 es $\text{SO}_2\text{-G}$:

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

15



20

en el cual R^1 , R^2 , R^4 y Q son como se definieron en la fórmula (II) y L y L' son grupos salientes con un compuesto de la fórmula (III) tal como se definió anteriormente,

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

25

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

30

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende adicionalmente la etapa de cambiar un grupo de fórmula R^3 o R^4 en el compuesto de la fórmula (I) por un grupo diferente R^3 o R^4 respectivamente.

**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]
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ♦ Descripción de la invención [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

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

92

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

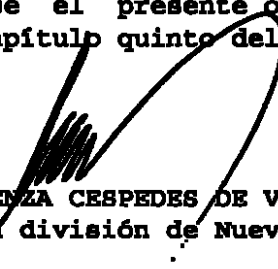
REFERENCIA	Radicación No.	05 70080
	Solicitud internacional	SE2004/000051
	Fecha inicio fase nacional	17/08/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8716

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 Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 SET. 2020
adpal