

LLORED A & CIA. S. A.

A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-070084- -00007-0000

Fecha: 2009-06-17 16:41:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PAIENTEIIII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT
para "TIENOPIRIMIDINDIONAS COMO MODULADORES DE LA
ENFERMEDAD AUTOINMUNE".-Clase C07D 513/04.-Expediente número 05-
070.084.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 20 de Marzo de 2009.

2. Con el fin de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **675** en referencia al Título de la solicitud, la Claridad del Capítulo Reivindicatorio y el Nivel Inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. MODIFICACIONES VOLUNTARIAS.

Antes de dar respuesta a las mencionadas objeciones me permito señalar que es deseo del solicitante enmendar un error material cometido dentro del texto de la solicitud internacional correspondiente a la presente solicitud.

Dicho error consiste en el empleo incorrecto de dos caracteres dentro del nombre de uno de los compuestos preferidos de la invención. Así, de forma errada se consignó (**4s**) en el inicio de dicho compuesto, y **-1h-** en la parte central, en vez de su uso adecuado en química (**4S**) y **-1H-**. El solicitante ha procedido a corregir los mencionados caracteres dentro del nombre del citado compuesto en las páginas 10, línea 16, y 73, línea 17, de la descripción de la solicitud en estudio.

En relación con esta corrección me permito resaltar que la misma obedece a la enmienda de un error material que sería indudable para la persona versada en la materia, y por lo tanto **no implica una ampliación del alcance de la invención**, tal como fue originalmente presentada, y se ajusta completamente a lo estipulado por el Artículo 34 de la Decisión 486.

4. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

Por otro lado, dentro del referenciado Concepto Técnico el Señor Examinador indica que el título de la solicitud hace referencia a usos, los cuales no se consideran patentables de acuerdo a la legislación vigente.

Acatando esta objeción, se ha modificado el título de la solicitud de manera que no haga ninguna alusión a usos. De esta forma el nuevo título se lee como sigue:

"Tienopirimidindionas Como Moduladores De La Enfermedad Autoinmune".

5. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

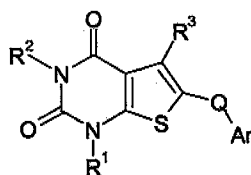
Adicionalmente, el Señor Examinador objeta la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio presentado, resaltando que los radicales sobre la fórmula general tienen muchos significados y sustituciones que amplían de forma inaceptable el número de compuestos reclamados.

Con respecto a este particular, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio de manera tal que sea completamente claro el alcance de la solicitud. De esta forma, **se han limitado los posibles significados de los sustituyentes sobre la fórmula (I) a aquellos que hacen parte de los 29 ejemplos específicos revelados en la descripción de la presente solicitud.**

En relación con las mencionadas modificaciones me permito resaltar que estas no constituyen de manera alguna una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está restringiendo significativamente el número de compuestos reclamados, tal como se muestra a continuación:

- **Reivindicación 1.** Se han limitado los posibles significados de todos los sustituyentes sobre la fórmula (I) a aquellos que están ilustrados dentro de los ejemplos específicos consignados en la descripción de la solicitud en estudio. Adicionalmente, acatando la objeción del Señor Examinador a este respecto, se ha definido de manera más precisa el sustituyente Ar, especificando que se selecciona de una lista de 13 posibles anillos aromáticos los cuales hacen parte de las estructuras de las realizaciones preferidas de la invención. En este sentido me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, los grupos tiazolilo, isotiazolilo e imidazopiridinilo si se encuentran ilustrados dentro de los ejemplos específicos consignados en la descripción de la solicitud, específicamente en los ejemplos 8, 20 y 24. Así mismo, la posibilidad de que R¹ y R² sean cicloalquilo está incluida en el ejemplo 3 de dicha descripción. Finalmente, tomando en consideración el señalamiento del Señor Examinador se ha eliminado el término "solvatos" de esta reivindicación. Como consecuencia de estas modificaciones la nueva reivindicación 1 se lee como sigue:

"1. Un compuesto de fórmula (I):



(1)

en donde:

R1 y R2 independientemente representan un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R3 es un grupo CO-G donde G es un anillo de 5- miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno adyacente al nitrógeno; el anillo está sustituido por al menos un grupo seleccionado entre alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Q es CR4R5 donde R4 y R5 son hidrógeno;

Ar es un sistema de anillo aromático de 5- a 10- miembros en donde hasta 4 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno y azufre, dicho sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en tienilo, pirrolopiridino, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, quinolilo, fenilo, benzotriazol, pirrolopiridina, imidazopiridinilo y piridinilpirazol, el sistema de anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y trihaloalquilo;

adicionalmente Ar está opcionalmente sustituido por un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno y azufre, y el cual está opcionalmente sustituido por oxo; y sales farmacéuticamente aceptables de estos."

Adicionalmente, el Señor Examinador objeta los términos "opcionalmente" y "uno o más" incluidos dentro de la reivindicación 1. Sobre este particular me permito resaltar que los mencionados términos son corrientemente empleados dentro del ámbito de las patentes, y dentro del contexto de la presente reivindicación son totalmente claros para la persona versada en la materia, sin ampliar de manera injustificada el alcance de la invención. Por ejemplo al hacer referencia a que un anillo está "opcionalmente sustituido" la persona versada en la materia claramente sabría que se está indicando que dentro de la estructura de algunos compuestos preferidos de la invención dicho anillo no soporta ningún sustituyente, pero en otros compuestos incluidos dentro del alcance de la invención se presentan sustituyentes en esta sección estructural de la molécula.

De igual forma, si se menciona que sobre un anillo de 5 a 10 miembros pueden existir "uno o más sustituyentes", la persona versada en la materia comprendería que dentro de la estructura de algunas de las realizaciones preferidas de la invención dicho anillo tendría sólo un sustituyente, mientras que en otras tendría

dos o más hasta donde sea posible sustituir el dicho anillo. Para dicha persona versada en la materia de igual forma sería evidente que no se puede limitar dicho número de sustituyentes a un valor fijo porque dependerá de la naturaleza particular del anillo; por ejemplo, en un radical naftilo es posible alojar hasta 7 sustituyentes, pero si se trata de un radical quinolino este sólo podrá soportar máximo 6 sustituyentes.

Consecuentemente las mencionadas expresiones son totalmente claras y concisas para la persona versada en la materia, y no podrían ser eliminadas sin que alguno de los ejemplos específicos revelados dentro de la descripción de la solicitud en estudio quedara excluido del alcance de esta reivindicación.

- Reivindicaciones 2 y 3. Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- Reivindicaciones 4 a 6. Como consecuencia de las modificaciones realizadas sobre la reivindicación 1, estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.
- Reivindicación 7 (nueva reivindicación 4). Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la actualmente presentada. Se ha ajustado la dependencia acorde con la nueva numeración.
- Reivindicación 8 (nueva reivindicación 5). Se han limitado los significados de los sustituyentes sobre la sub-fórmula (i) de acuerdo con las restricciones realizadas en la reivindicación 1. En referencia a esta reivindicación el Señor Examinador indica que *"debe precisarse con exactitud el nombre químico de "Ar"."* En relación con lo anterior me permito señalar que dentro de esta reivindicación el sustituyente Ar corresponde únicamente al grupo de la fórmula (i), el cual es un anillo de pirazol sustituido, como claramente sería reconocido por la persona versada en la materia, por lo que no sería necesario incluir ninguna aclaración adicional con respecto a dicho sustituyente.
- Reivindicaciones 9 y 10 (nuevas reivindicaciones 6 y 7). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas. Se ha ajustado la dependencia acorde con la nueva numeración.
- Reivindicación 11 (nueva reivindicación 8). Se ha introducido dentro del preámbulo de esta reivindicación la aclaración *"como se definió en la reivindicación 1"*. Por otro lado se ha corregido el nombre del penúltimo compuesto listado en esta reivindicación que erróneamente incluía en la parte inicial (4s) y en la parte central -1h-, por su correcto uso en química **(4S)** y **-1H-**.

- Reivindicación 12. Acatando la objeción presentada por el Señor Examinador con respecto a esta reivindicación por estar caracterizando un compuesto por su uso, es deseo del solicitante **eliminar** dicha reivindicación del capítulo reivindicatorio.
- Reivindicación 13 (nueva reivindicación 9). Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponden a la anteriormente presentada. Se ha modificado la dependencia de acuerdo con la nueva numeración.
- Reivindicación 14 (nueva reivindicación 10). Se ha modificado esta reivindicación para incluir la aclaración "*de acuerdo con la reivindicación 1*". Además, se han eliminado los posibles significados de los sustituyentes que ya no hacen parte de las definiciones proporcionadas en la reivindicación 1, y se ha introducido una precisión con respecto a que todos los sustituyentes sobre las fórmulas involucradas en cada reacción han sido definidos dentro de la reivindicación 1. Me permito resaltar que esta aclaración hace que todos los sustituyentes estén inequívocamente definidos, toda vez que, como es habitualmente empleado dentro del campo de las patentes, las definiciones de cada uno de estos sustituyentes ya han sido proporcionadas en la reivindicación 1, por lo que no es necesario volver a incluir dichas definiciones dentro de la reivindicación 14 (nueva reivindicación 10) para que esta sea totalmente clara para la persona versada en la materia.

Sumado a lo anterior, se han incluido condiciones de reacción específicas dentro de cada una de las reacciones allí expuestas, y se han eliminado el literal f) y la expresión "*convertir el compuesto de fórmula (I) en un compuesto adicional de fórmula (I)*", dando con esto respuesta a la objeción presentada por el Señor Examinador en este sentido.

Por otro lado, el Señor Examinador indica que no sería clara la expresión "*derivados protegidos de los mismos*" incluida en esta reivindicación. Sobre este particular me permito resaltar que la señalada expresión sería totalmente clara para la persona versada en la materia a la cual va dirigida la presente solicitud, la cual identificaría de forma evidente que los compuestos de las fórmulas (11), (12), (13) y (14) podrían tener grupos funcionales que fueran reactivos en las condiciones específicas de cada proceso y por lo tanto sería necesario que sobre dichos grupos funcionales se empleara un grupo protector para evitar dicha reacción indeseada. Estos grupos protectores son ampliamente conocidos dentro del estado de la técnica (ver por ejemplo "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3ra edición, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999) y por lo tanto no sería necesario hacer una lista exhaustiva de todos ellos para que la persona versada en la materia comprendiera cuales pueden ser y su función. De esta forma la expresión "*derivados protegidos*" hace referencia a los compuestos allí involucrados en los cuales uno o más grupos funcionales potencialmente reactivos en las condiciones específicas de trabajo están unidos a grupos protectores adecuados que impidan su reacción.

Por otro lado el Señor Examinador objeta el término "*opcionalmente*" incluido en esta reivindicación, por considerar que no permite delimitar la materia que se desea proteger.

A este respecto me permito resaltar que dicho término es de uso común en el ámbito de los documentos de patente, y que dentro del contexto en el cual se está empleando en la presente reivindicación es perfectamente claro para la persona versada en la materia y no amplía de manera inadecuada el alcance de la invención. De dicho término la persona versada en la materia sabría que en el proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con lo reclamado en la nueva reivindicación 10, posteriormente de realizar una de las reacciones mencionadas, contempla la posibilidad de formar a partir del compuesto obtenido como resultado una sal derivada de dicho compuesto. La mencionada persona versada en la materia identificaría de forma evidente que esta formación de sal no es indispensable para obtener los compuestos de la invención, y que por lo tanto se constituye en un paso que puede o no realizarse y en cualquiera de los dos casos se estarían obteniendo compuestos cubiertos por el alcance de la invención.

Por lo tanto la nueva reivindicación 10 es totalmente clara al reclamar el proceso de obtención de los derivados de tienopirimidindionas de la invención.

De todo lo anterior es evidente que **el capítulo reivindicatorio modificado es completamente claro y conciso al reclamar los compuestos de la invención, y por lo tanto cumple a cabalidad con lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

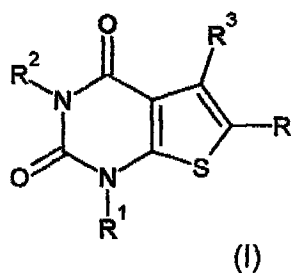
6. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente el Señor Examinador objeta la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas del documento **WO 98/54190 (D1)**.

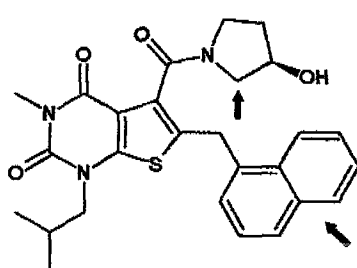
Con respecto a este documento el Señor Examinador indica que "*para un experto en la materia que conoce los compuestos de D1, era obvio el cambio en G para lograr estos compuestos que son inmunosupresores como los reivindicados*".

Sobre este particular me permito manifestar que no existe dentro del documento D1 ninguna indicación que condujera a la persona versada en la materia a hacer las modificaciones estructurales necesarias sobre los compuestos revelados en D1 para obtener aquellos que son objeto de la presente solicitud, ni mucho menos a predecir el efecto sorprendente que estos cambios estructurales conllevarían.

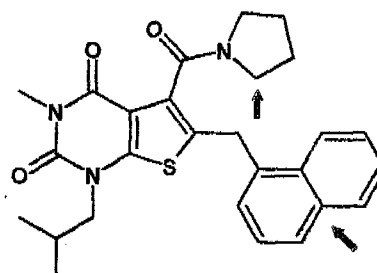
El citado documento D1 revela tieno[2,3-d]pirimidindionas con actividad farmacológica como Inmunosupresores, las cuales corresponden a la fórmula general:



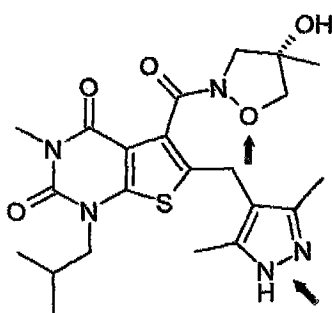
Si bien es cierto que dichos compuestos de D1 guardan una similitud estructural con aquellos que son objeto de la presente solicitud, solamente **dos** de los **94 ejemplos** específicos revelados en D1 presentan en la posición 5 del anillo central un grupo carbonilo unido a un anillo heteroaromático de 5 miembros como el que está siempre presente en los compuestos objeto de la solicitud en estudio, como se muestra en la figura:



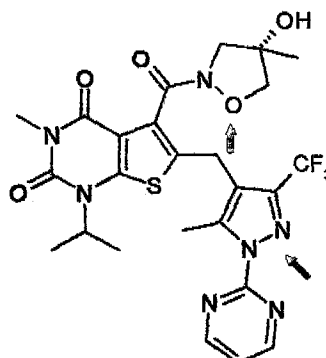
Ejemplo 17 D1



Ejemplo 24 D1



**Compuesto 1 presente
solicitud**



**Compuesto 26 presente
solicitud**

Ahora bien, para obtener los compuestos revelados en la presente invención a partir de las enseñanzas del citado documento D1, la persona versada en la materia debería escoger específicamente este significado del sustituyente R^3 , entre más de 6 posibilidades contempladas en dicho documento, y modificar los compuestos así obtenidos para hacer que el anillo de 5 miembros siempre tenga otro heteroátomo adyacente al nitrógeno (oxígeno), y que dicho anillo siempre esté sustituido por un grupo alquilo.

Además, tendría que restringir al grupo aromático unido al metileno puente de la posición 6 del anillo de forma que no pueda corresponder a un grupo naftilo, benzofuranilo o benzotienilo, e incluir la posibilidad de que este sea adicionalmente tienilo, pirrolopiridino, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzotriazol, pirrolopiridina, imidazopiridinilo y piridinilpirazol.

En este sentido me permito resaltar que la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para hacer esta selección particular, y mucho menos modificar la molécula resultante para obtener los compuestos de la presente solicitud, máxime cuando el citado documento D1 no indica ni sugiere de ninguna manera la posible utilidad de dichas selección y modificación.

Tan es así que dentro de la página 98 el citado documento D1 brinda una indicación general con respecto al hecho que los compuestos ejemplificados (1 a 94), tienen valores de IA_{50} menores que 1×10^{-6} M (líneas 26 y 27), sin señalar específicamente cuáles de dichos compuestos presentan mejores valores de actividad.

En vista de esta revelación, ¿qué razón tendría la persona versada en la materia para escoger específicamente una estructura como la de los ejemplos 17 y 24 de D1 si dicho documento no sugiere de ninguna manera que dicha estructura pudiera brindar una alta actividad biológica? Es decir, ¿por qué no tomar como base la estructura de cualquiera de los otros 92 compuestos específicos revelados en D1?

Ahora bien, aún cuando la persona versada en la materia escogiera específicamente esta estructura como base, aún tendría que realizar sobre esta las modificaciones particulares que fueron mencionadas anteriormente. Si el documento D1 no enseña de ninguna manera que específicamente estos compuestos podrían ser ventajosos por su actividad, ni indica que estas modificaciones mantendrían su actividad *in vitro*, ¿por qué la persona versada en la materia buscaría realizar específicamente estas modificaciones y no otras?, o lo que es lo mismo ¿Por qué no buscaría modificar otra sección estructural de la molécula?

Si se tiene en consideración que el documento D1 no sugiere de ninguna manera estas modificaciones estructurales, es evidente que dicha persona versada en la materia no podría obtener los compuestos de la invención a partir de D1.

Sumado a todo lo anterior, el solicitante ha encontrado que los compuestos de la invención son sorprendentemente más adecuados para ser empleados como medicamentos orales que aquellos que son revelados en D1.

Dentro del ámbito de la química médica es ampliamente conocido que una buena evaluación de la actividad inherente de un compuesto son las pruebas *in vitro*. En el caso de los compuestos de la invención dicha actividad fue medida a través del ensayo de PMA. Si un compuesto presenta una buena actividad inherente puede indicar que dicho compuesto tiene una actividad potencial *in vivo*.

Otro factor altamente reconocido dentro de este campo tecnológico como relacionado de forma directa con la actividad de un compuesto *in vivo* es su lipofilicidad. De esta forma, si se evalúa la lipofilicidad de compuesto con buena actividad inherente puede obtenerse una clara evidencia de su posible actividad *in vivo*, toda vez que una alta lipofilicidad se asocia con una baja farmacocinética y por lo tanto es muy poco probable que compuestos con alta lipofilicidad tengan la suficiente actividad *in vivo* para ser útiles como medicamentos.

Adicionalmente, el grado de unión a proteína de plasma de un compuesto *in vivo* es tan importante como su actividad inherente en la evaluación de la potencia *in vivo*. La eficacia de un compuesto activo está relacionada *in vivo* con su concentración libre, no con su concentración total. A mayor cantidad de unión a la proteína de plasma de un compuesto *in vivo* menor será la cantidad de compuesto que está libre y, por lo tanto, menor será la concentración de dicho compuesto que puede ejercer un efecto terapéutico. De esta forma, la medida de la unión a proteína de plasma de un compuesto inherentemente activo puede ser usada para evaluar la potencial actividad *in vivo* de dicho compuesto.

Así mismo, siendo la lipofilicidad el principal indicativo en una serie homogénea de compuestos de la unión potencial a la proteína de plasma, las medidas de lipofilicidad de un compuesto pueden ser usadas como un indicativo del grado potencial de la unión a proteína de plasma de dicho compuesto.

Todas estas propiedades fueron evaluadas para compuestos representativos de la invención y para compuestos revelados en D1. Los resultados de dichas pruebas se consignan en el Anexo adjunto al presente memorial.

En primer lugar, el ensayo de PMA indica la actividad inherente de los compuestos. En el mencionado anexo los resultados del ensayo de PMA están expresados como pIA_{50} ($-\log IA_{50}$), por lo tanto una diferencia de 0.3 unidades equivale a casi dos veces la actividad de otro. Es decir, si un compuesto presenta un valor de pIA_{50} de 9.2 requiere para producir el mismo efecto dos veces más material que el que necesita un compuesto que tiene un pIA_{50} de 9.5.

En relación con lo anterior, me permito señalar que todos los compuestos de la invención presentan valores de pIA_{50} que demuestran su buena actividad inherente, e incluso superior a los revelados en D1. Así, el Ejemplo 1 de la presente solicitud es dos veces más potente que el Ejemplo 17 de D1 (que, como ya se mencionó, es uno de los dos compuestos de D1 que guardan una alta similitud estructural con los compuestos de la invención).

Por otro lado, con respecto al ensayo de lipofilicidad, entre mayor el resultado de LogD, mayor es la lipofilicidad del compuesto. Como es bien conocido la farmacocinética contempla que un compuesto que tiene un LogD mayor que 5 prácticamente no tiene posibilidades de ser adecuado para su uso como medicamento oral, y compuestos con LogDs con valores altos, por ejemplo entre 3 y 5, tienen así mismo bajas posibilidades de ser aptos para la administración por este medio.

Dicho valor de LogD también es un Indicativo de que un compuesto tendrá una alta unión a proteína de plasma.

Como se evidencia en la columna 2 de las tablas presentadas en el referenciado anexo, los compuestos de la invención tienen valores de LogD en su mayoría entre 0 y 2. Por su parte para los compuestos de D1 dichos valores se encuentran en el rango de 3 a 5. Por lo tanto, los compuestos de la presente solicitud tienen lipofilicidades mucho menores que aquellos de D1 y se esperaría entonces que tengan una farmacocinética más favorable para su uso como medicamentos.

Por otro lado, entre menor sea el porcentaje de compuesto libre medido en el ensayo de unión a proteína de plasma (lo que significa no unido), mayor será la reducción de la actividad del compuesto con respecto a su actividad inherente *in vitro*. Si la unión a proteína de plasma de un compuesto resulta en un 99% esto implica que únicamente un 1% está libre, y por lo tanto, la potencia en sangre completa será aproximadamente 100 veces menor que la estimada para dicho compuesto a partir de los resultados del ensayo *in vitro*.

Dado que la unión a proteínas de plasma está altamente controlada por la lipofilicidad (una reducción en la lipofilicidad causa concomitantemente una reducción en la unión a proteína), los compuestos de D1, los cuales tienen valores altos de LogD, se esperaría que tuvieran una alta unión a proteína de plasma. El solicitante efectivamente ha encontrado este comportamiento, tal como se observa en las columnas 3 y 4 de las tablas consignadas en el mencionado anexo, donde los porcentajes de compuesto libre para dichos compuesto de D1 son menores del 1%. En contraste, los compuestos de la solicitud en estudio presentan una muy baja unión a proteína de plasma y por lo tanto el porcentaje de compuesto libre es mayor.

De todos estos resultados puede concluirse que los compuestos revelados en la presente solicitud tienen una alta potencia en el ensayo de PMA, así como bajos valores de LogD (menores a 2) por lo que tienen excelentes posibilidades de ser absorbidos oralmente. Por otro lado, si bien los compuestos que son objeto de D1 tienen también una alta potencia, estos compuestos tienen valores más altos de LogD y como consecuencia una menor expectativa de poder ser empleados como medicamentos para administración oral. Así mismo, los compuestos objeto de la solicitud en estudio muestran una mucho menor unión a proteína de plasma, y por lo tanto es de esperarse que las potencias en sangre completa, y en el animal completo sean equiparables a aquellas obtenidas en los ensayos *in vitro*.

En vista de todo lo anterior, es claro que los compuestos de la presente invención sorprendentemente son ventajosos con respecto a los revelados en el estado del arte, toda vez que poseen actividades inherentes potentes y bajos valores de LogD. Sumado a esto, existen compuestos en los cuales sus potencias *in vivo* se puede estimar que serán cercanas a aquellas medidas *in vitro*, por lo que puede predecirse que su farmacocinética será apropiada para ser medicamentos orales exitosos.

En relación con estos hechos me permito resaltar que dichas ventajas de los compuestos de la invención no podrían de ninguna manera ser previstas por la persona versada en la materia, a partir del estado del arte más próximo, máxime cuando el citado documento D1 no indica de ninguna manera la actividad inherente de cada uno de los compuestos allí revelados en particular, ni que las modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos de la presente invención proporcionarían estas ventajas adicionales en el comportamiento *in vivo* de los compuestos.

Si dentro de este marco de ideas se tiene en consideración el señalamiento que con respecto a la evaluación del nivel inventivo de una solicitud hace el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente, importante publicación preparada por la Secretaría de la Comunidad Andina que si bien no es vinculante si brinda una herramienta valiosa para la unificación de la Interpretación y la aplicación de la Decisión 486 dentro de los países miembros de la Comunidad Andina:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)".* (Resaltado fuera de texto)

Es claro que al no brindar D1 ninguna sugerencia con respecto a que al escoger específicamente ciertos significados sobre la fórmula general allí revelada, y modificar estructuralmente los compuestos obtenidos se tendría compuestos con una mejor

* Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 77.

farmacocinética y por lo tanto mejor comportamiento *in vivo*, la solicitud en estudio no podría de ninguna manera ser obtenida a partir de las enseñanzas de este documento.

Consecuentemente, es evidente el Nivel Inventivo que conlleva la presente solicitud frente al estado del arte más próximo.

7. **CONCLUSIÓN.**

Por último me permito resaltar que dada la modificación realizada sobre el título de la presente solicitud este refleja de forma más adecuada el objeto de la invención.

Así mismo, las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio junto con los argumentos proporcionados han hecho que dicho capítulo reivindicatorio sea totalmente claro y conciso al reclamar los derivados de tienopiridimidindionas materia de la presente solicitud.

Finalmente, el análisis realizado con respecto al documento D1, así como los datos proporcionados establecieron de forma incontrovertible que la persona versada en la materia no podría de ninguna manera obtener los compuestos de la solicitud a partir de las enseñanzas de D1, toda vez que dicho documento no sugiere la utilidad de escoger específicamente ciertos significados de los sustituyentes sobre la fórmula general allí revelada, ni de las modificaciones estructurales necesarias para obtener la presente invención, y mucho menos permite prever que los compuestos resultantes serían ventajosamente más adecuados para su administración oral como medicamentos. Por lo tanto es irrefutable el Nivel Inventivo que conlleva la presente solicitud frente al estado del arte más próximo.

8. Anexo me permito presentar:

- (i) Recibo número 09-41,706, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (ii) Copia del resumen y la página 1 de la descripción incluyendo el nuevo título;
- (iii) Copia de las páginas 10 y 73 de la descripción donde se han realizado las correcciones referenciadas en el texto;
- (iv) Copia de las páginas 77 a 84 que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (v) Anexo de resultados de los ensayos de actividad de los compuestos que fue discutido dentro del presente memorial.



En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

[Signature]
ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá da fe de que compareció personalmente: *[Signature]*
Identificada (c) con: *[Signature]* y tarjeta profesional de abogado No. *[Signature]* del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C.,

16 JUN. 2009

[Signature]
ALICIA LLORED RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



163
163

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 41,706
FECHA : JUNIO 8 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDY Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464490	08/06/2009	16,869,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

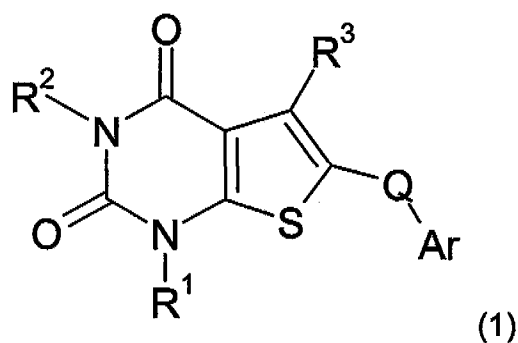
TIENOPYRIMIDINDIONAS COMO MODULADORES DE LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

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

10 Las células T juegan un papel importante en la respuesta autoinmune, sin embargo en enfermedades autoinmunes las células T son activadas de manera inapropiada contra tejidos y proliferados particulares, ej., causan la inflamación asociada con artritis reumatoide. La inhibición de la proliferación de las células T es benéfica en la modulación de la enfermedad autoinmune. La presente invención se relaciona con compuestos que son
15 benéficos en la modulación de las enfermedades autoinmunes.

De acuerdo con la presente invención, se ha proporcionado un compuesto de formula (1):

20



25 en donde:

R¹ y R² representan cada uno independientemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o cicloalquilo de
30 3 a 6 átomos de carbono; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;

6-[(6-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-5-[[4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona,

5 5-[[4S)-4-hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona,

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

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

15 (4S)-2-[[6-[[1-(2,3-Dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

20 5-[[4R)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

25 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las sales para ser usadas en las composiciones farmacéuticas serán las sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de formula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden, por ejemplo, incluir las sales de adición ácida de los compuestos de formula I como se han definido aquí, los cuales son suficientemente básicas para formar tales sales. Tales sales de adición ácido incluyen por ejemplo sales con ácidos inorgánicos u orgánicos que producen aniones farmacéuticamente aceptables tales como haluros de hidrógeno (especialmente ácido clorhídrico o bromhídrico de los cuales se prefiere particularmente el ácido clorhídrico) o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con

$^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0.94 (3H, t), 1.66-1.79 (2H, M), 3.28 (1H, d), 3.38 (1H, d), 3.90 (1H, d), 4.05 (1H, d).

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

El compuesto titulado fue preparado del productoo del ejemplo 11 parte b) usando el método del ejemplo 15 parte d).

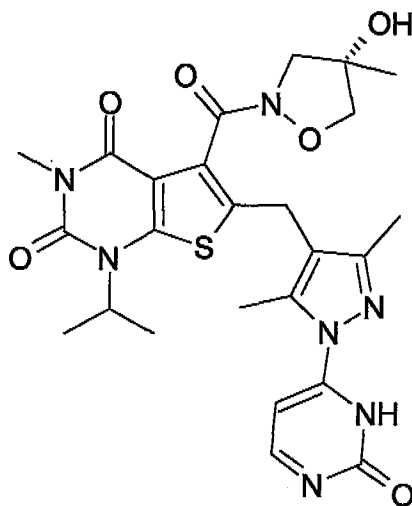
10 MS (APCI+ve) 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}, 120^\circ\text{C}}$ 0.94 (3H, t), 1.47 (6H, d), 1.71 (2H, q), 2.18 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.74-3.8 (3H, m), 3.89 (2H, s), 4.46 (sep, 1H), 7.38 (1H, t), 8.81 (2H, d)

15 Ejemplo 28

(4S)-2-[[6-[[1-(2,3-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol

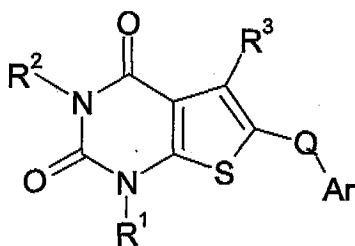
20



25 a) Ácido 6-[[1-(2,3-Dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



(1)

en donde:

10 R¹ y R² independientemente representan un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

15 R³ es un grupo CO-G donde G es un anillo de 5- miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno adyacente al nitrógeno; el anillo esta sustituido por al menos un grupo seleccionado entre alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Q es CR⁴R⁵ donde R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

20 Ar es un sistema de anillo aromático de 5- a 10- miembros en donde hasta 4 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno y azufre, dicho sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste en tienilo, pirrolopiridino, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, quinolilo, fenilo, benzotriazol, pirrolopiridina, 25 imidazopiridinilo y piridinilpirazol, el sistema de anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y trihaloalquilo;

30 adicionalmente Ar está opcionalmente sustituido por un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno y azufre, y el cual está opcionalmente sustituido por oxo;

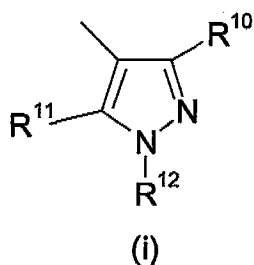
y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 es etilo, propilo, butilo o ciclopropilo.

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

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar es un anillo tienilo, pirazol o tiazol cada uno sustituido por dos o tres sustituyentes alquilo, halógeno, trifluorometilo y/o también sustituido por un grupo 2-pirimidinilo o 2-piridilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Ar es un grupo de sub-fórmula (i)



donde R^{10} y R^{11} son independientemente seleccionados entre H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R^{12} es seleccionado entre 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 2 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados entre azufre y nitrógeno, cuyo anillo puede ser opcionalmente sustituido por oxo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde R^{10} y R^{11} son metilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6 en donde R^{12} es seleccionado entre H, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un sistema de anillo aromático de 5- a 6- miembros en

donde hasta 2 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados entre azufre y nitrógeno, opcionalmente substituido por oxo.

- 5 8. Un compuesto de la fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 seleccionado entre:

10 (S)-2-[[6-[(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

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

15 1-Ciclopropil-6-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-5-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

20 (S)-2-[[6-[(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

25 (S)-2-[[6-[(4,5-Dicloro-2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-etil-3-metil-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

30 5-[[4*S*]-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

(4*S*)-4-metil-2-[[1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2,4-dioxo-1-propil-6-(4-quinolinilmetil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-isoxazolidinol,

35 (4*S*)-2-[[6-[(2,4-Dicloro-5-tiazolil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

(4S)-2-[[6-[(3-Bromo-2-tienil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

5

5-[[[(4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

10

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

15

5-[[[(4S)-4-Hidroxi-4-metil-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

20

(4S)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(4-piridinil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

25

(4S)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

30

5-[[[(4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[(1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

6-[(8-Fluoroquinolin-4-il)metil]-5-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-il]carbonil]-1-isopropil-3-metil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

5-[[[(4S)-4-Hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-il]carbonil]-1-isopropil-3-metil-6-(4-pirimidin-2-ilbenzil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

35

5-[[[(4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-(2-piridinil)-2-tienil]metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

6-[(1,3-Dimetil-1H-5-pirazolil)metil]-5-[[4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

5 6-[(3,5-Dimetil-4-isotiozolil)metil]-5-[[4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

10 5-[[4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[1-(2-tiazolil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

15 6-[(4-Fluorofenil)metil]-5-[[4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

5-[[4S)-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

20 6-[(6-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]-5-[[4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-diona,

25 5-[[4S)-4-hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

(4*S*)-4-Metil-2-[[1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[[5-metil-1-(2-pirimidinil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-2,4-dioxotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-isoxazolidinol,

30 (4*S*)-2-[[6-[[3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-etil-4-isoxazolidinol ,

35 (4*S*)-2-[[6-[[1-(2,3-Dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]carbonil]-4-metil-4-isoxazolidinol,

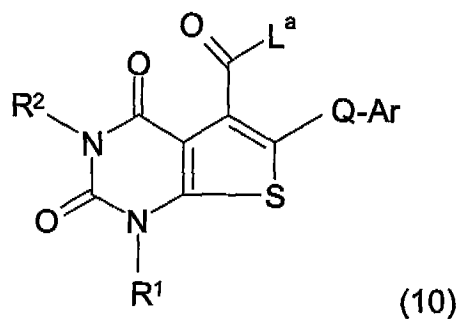
5-[[*(4R)*-4-Hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-3-metil-1-(1-metiletil)-
6-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-
2,4(1*H*,3*H*)-diona

y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en asociación con un portador farmacéutico.

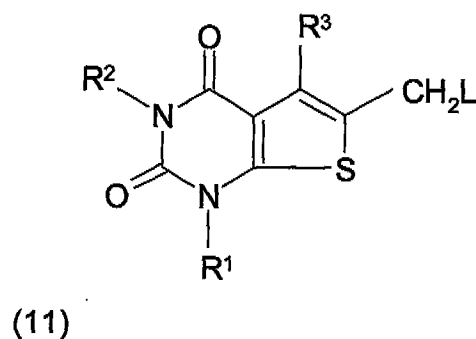
10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende una de las siguientes reacciones:

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



con G-H; dicha reacción llevada a cabo bajo condiciones de formación de enlace de amida en un solvente aprótico y a una temperatura en el rango de -30°C a 60°C;

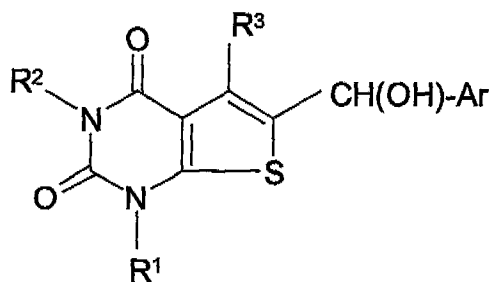
b) reacción de un compuesto de la fórmula (11):



con el compuesto de la fórmula Ar-H; dicha reacción llevada a cabo en presencia de una base fuerte en un solvente inerte y a una temperatura cercana a la temperatura ambiente;

5

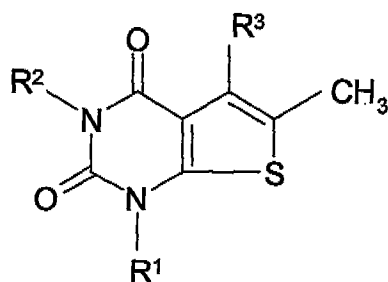
c) reducir un compuesto de la fórmula (12):



(12)

10 , usando condiciones de reducción estándares y una temperatura en el rango de 0°C a 50°C;

d) reacción de un compuesto de la fórmula (11) ó (13) para formar Ar por síntesis primaria de anillo:

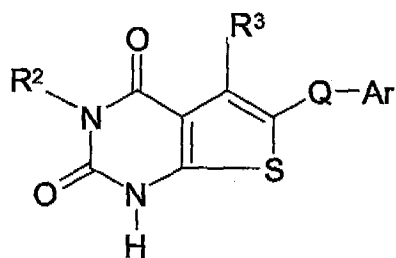


(13)

15

o

e) reacción de un compuesto de la fórmula (14) con R¹-L²:



(14)

175
175

dicha reacción llevada a cabo en la presencia de una base débil, en un solvente aprótico dipolar a una temperatura en el rango de temperatura ambiente a 170°C;

- 5 en donde L^a , L, L^1 y L^2 son grupos salientes y R^1 , R^2 , R^3 , G, Q y Ar son como se definió en la reivindicación 1 o son derivados protegidos de éstos, y opcionalmente después de a), b), c), d), o e) formar una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Exp. 05-070.084
176
176

ANEXO

ENSAYOS DE ACTIVIDAD

METODOLOGÍA

1. Actividad *In vitro* (inherente).

Ensayo de células mononucleares de sangre periférica estimuladas por PMA/ionomicina

Un ensayo de PBMC estimuladas por PMA/ionomicina- se llevó a cabo de acuerdo con la metodología revelada en las páginas 75 y 76 de la descripción de la solicitud, para los compuestos de la presente invención, y aquellos revelados en WO 98/54190 (D1).

2. Liofilicidad.

Puede ser medida como Log P (para compuestos neutros) o LogD (a un pH definido para compuestos ionizables, por ejemplo compuestos ácidos o básicos). Aquí, se ensayaron ambos tipos de compuestos siguiendo el mismo protocolo a pH 7.4, así que los resultados para todos los compuestos son consistentes entre sí. Los resultados son dados en valores medios de LogD de los compuestos.

3. Unión a proteína de plasma.

Se midió el grado de unión a proteína de los compuestos de la solicitud y WO 98/54190 (D1), tanto en plasma humano como de rata. Los resultados están dados como promedio del porcentaje de compuesto libre.

Resultados

1. Solicitud en estudio.

Ejemplo No.	pIA ₅₀ del Ensayo PMA	LogD (lipofilicidad)	Unión PP	
			Humano	Rata
1	9.58	1.23	75.00	81.19
2	8.52	0.83	67.75	75.81
3	7.46	0.31	68.08	90.00
4	8.03	1.34	39.52	52.58
5	7.45	1.29	25.83	63.72
10	8.97	1.81	46.79	60.10
11	9.09	1.83	38.02	69.87
14	8.98	0.92	34.05	70.06
25	9.14	2.21	9.573	16.71
26	9.20	1.54	61.42	44.97

A77
177

2. D1 (WO 98/54190).

Ejemplo No.	pIA ₅₀ del Ensayo PMA	LogD (lipofilicidad)	Unión PP	
			Humano	Rata
4	7.47	5.16	----	----
5	8.00	5.06	----	----
6	9.63	4.76	0.11	0.05
8	8.35	3.12	----	0.02
17	9.20	3.12	----	----
18	7.88	3.29	----	----
24	---	3.91	----	----
28	7.82	4.93	----	----
29	8.12	5.10	----	----

D2

A78
178

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07D 495/04, A61K 31/505		A1	(11) International Publication Number: WO 00/12514
			(43) International Publication Date: 9 March 2000 (09.03.00)
(21) International Application Number: PCT/SE99/01400		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 18 August 1999 (18.08.99)		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(30) Priority Data: 9802895-4 28 August 1998 (28.08.98) SE			
(71) Applicant (for all designated States except MG US): ASTRA PHARMACEUTICALS LTD. [GB/GB]; Home Park, Kings Langley, Herts. WD4 8DH (GB).			
(71) Applicant (for MG only): ASTRA AKTIEBOLAG [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BANTICK, John [GB/GB]; Astra Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics LE11 5RH (GB). COOPER, Martin [GB/GB]; Astra Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics LE11 5RH (GB). PERRY, Matthew [GB/GB]; Astra Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB). THORNE, Philip [GB/GB]; Astra Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB).			
(74) Agent: ASTRA AKTIEBOLAG; Intellectual Property, Patents, S-151 85 Södertälje (SE).			
(54) Title: NOVEL COMPOUNDS			
(57) Abstract The invention provides pharmaceutically useful thieno[2,3-d]pyrimidinediones, processes for their production, pharmaceutical compositions containing them and methods of treatment involving their use.			

179
179

3-Methyl-6-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-5-[(1-methylethyl)sulfonyl]-1-(2-methylpropyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione,

3-Methyl-5-[(1-methylethylthio)-1-(2-methylpropyl)-6-(3-pyridinylcarbonyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione,

5 6-(Hydroxy-3-pyridinylmethyl)-3-methyl-5-[(1-methylethylthio)-1-(2-methylpropyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione,

3-Methyl-5-[(1-methylethylthio)-1-(2-methylpropyl)-6-(3-pyridinylmethyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione,

6-(1H-Benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-5-(2-thienylthio)-thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione,

6-[(2-Chloro-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-5-(2-thienylthio)-thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione,

6-[(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-5-(2-thienylthio)-thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione,

15 6-[Hydroxy[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]methyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-5-(2-thienylthio)-thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione,

6-(1H-Benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-5-[(1-methylethylthio)-1-(2-methylpropyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione,

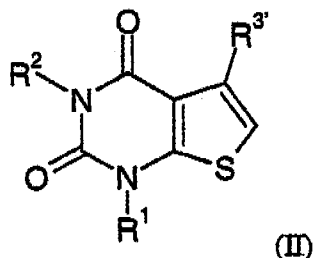
3-Methyl-5-[(1-methylethylthio)-1-(2-methylpropyl)-6-[[3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl]methyl]-thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione, S,S-dioxide,

2,3-Dihydro-2-[[1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-5-[(1-methylethylthio)-1-(2-methylpropyl)-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]methyl]-1,4-phthalazinedione and their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

25 According to the invention there is also provided a process for the preparation of a compound of formula (I) which comprises:

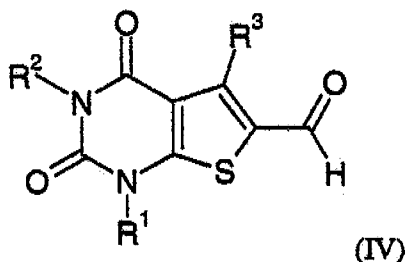
(a) when R^3 represents a hydrogen atom or a group $X-R^9$ or $X-Ar^2$ where X represents $C(O)NR^{10}$, $C(O)O$, $NH(CO)NR^{10}$ or $NH(CO)O$ and R represents $-C(R^4)(R^5)Ar^1$ where R^4 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, R^5 is a hydroxyl group and Ar^1 is attached through a carbon atom to $-C(R^4)(R^5)$, reacting a compound of general formula

30

180
180

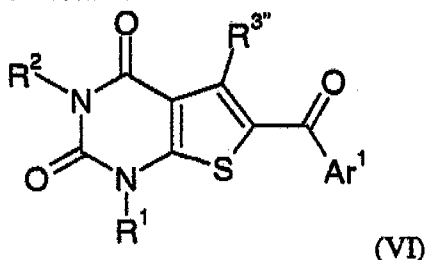
wherein $R^{3'}$ represents a hydrogen atom or a group $X-R^9$ or $X-Ar^2$ in which X represents $C(O)NR^{10}$, $C(O)O$, $NH(CO)NR^{10}$ or $NH(CO)O$, and R^1 , R^2 , R^9 , R^{10} and Ar^2 are as

- hereinbefore defined, with a compound of general formula (III), $Ar^1-C(O)R^4$, wherein R^4 and Ar^1 are as defined above and Ar^1 is attached through a carbon atom to $-C(O)R^4$; or
- (b) when R represents $-C(R^4)(R^5)Ar^1$ where R^4 is a hydrogen atom, R^5 is a hydroxyl group and Ar^1 is attached through a carbon atom to $-C(R^4)(R^5)$, reacting a compound of general formula



- wherein R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined, with a compound of general formula (V), Ar^1-M , wherein M represents a metal ion (e.g. lithium) and Ar^1 is as hereinbefore defined; or

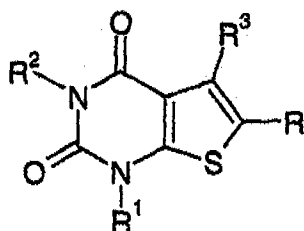
- (c) when X represents $S(O)_n$ and R represents $-C(R^4)(R^5)Ar^1$ where R^4 is a C_{1-4} alkyl group, R^5 is a hydroxyl group and Ar^1 is attached through a carbon atom to $-C(R^4)(R^5)$, reacting a compound of general formula



wherein $R^{3''}$ represents $S-R^9$ or $S-Ar^2$ and R^1 , R^2 , R^9 , Ar^1 and Ar^2 are as hereinbefore defined, with a compound of general formula (VII), $R^{4'}-MgHal$, wherein $R^{4'}$ represents a

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



wherein:

R represents a group $-C(O)Ar^1$ or $-C(R^4)(R^5)Ar^1$;

Ar^1 represents a heterocyclic group comprising a total of from 5 to 10 atoms which include from 1 to 3 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, which group Ar^1 may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from oxo, hydroxyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, trifluoromethyl, amino, nitro, cyano, trifluoromethoxy, phenoxy, $-CH_2N(R^6)_2$, $-NHSO_2CF_3$, C_{1-4} alkylsulfonylamino, $-NHC(O)R^{6a}$, CO_2R^7 or $-C(O)NR^8R^{8a}$, with the proviso that Ar^1 does not represent an optionally substituted benzofuranyl, benzothienyl, indolyl, quinolyl or isoquinolyl group;

R^4 represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group;

R^5 represents a hydrogen atom or a hydroxyl group;

each R^6 independently represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group;

R^{6a} represents a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl, aryl or arC_{1-4} alkyl group, wherein the aryl group or aryl moiety in the aralkyl group is phenyl or pyridinyl, each of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylcarbonylamino, halogen or trifluoromethyl;

R^7 represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group;

R^8 and R^{8a} each independently represent a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl, phenyl or pyridinyl group;

R^1 and R^2 each independently represent a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl, C_{3-6} alkenyl, CH_2C_{3-5} cycloalkyl or C_{3-6} cycloalkyl group;

182
182

R³ represents a hydrogen atom or a group X-R⁹ or X-Ar²;

X represents an oxygen atom, S(O)_n, C(O)NR¹⁰, C(O)O, NH(CO)NR¹⁰, NH(CO)O or SO₂NR¹⁰, with the proviso that when X represents an oxygen atom and R represents a group -C(R⁴)(R⁵)Ar¹, then R⁴ and R⁵ both represent a hydrogen atom;

5 n is 0, 1 or 2;

R⁹ represents a methyl group optionally substituted by one or more substituents independently selected from cyano, carboxyl, C₁₋₅ alkoxy, carbonyl, 5-tetrazolyl or C(O)NR¹¹R¹², or R⁹ represents a C₂₋₆ alkyl or C₃₋₆ alkenyl group, each of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from hydroxyl,

10 cyano, carboxyl, C₁₋₅ alkoxy, C₁₋₅ alkoxy, carbonyl, 5-tetrazolyl, azido, phthalimido, SO₂NH₂, C(O)NR¹¹R¹², NR¹³R¹⁴, NHC(O)R¹⁵ or NHSO₂R¹⁶ where R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ each independently represent a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group, R¹⁵ represents a C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, amino or (di)C₁₋₄alkylamino group or an alkoxyalkylene group containing up to 6 carbon atoms, and R¹⁶ represents a C₁₋₄ alkyl or trifluoromethyl group;

15 or, additionally, in the case where X represents C(O)NR¹⁰, NH(CO)NR¹⁰ or SO₂NR¹⁰, R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are attached may form a 4- to 7-membered saturated heterocyclic ring which may be optionally substituted by one or more hydroxyl groups;

R¹⁰ represents a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group or is linked to R⁹ as defined above; and

20 Ar² is phenyl, pyridinyl, thienyl, pyridone or pyridine N-oxide, each of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, hydroxyl, nitro, amino, NHSO₂CF₃, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, bis-C₁₋₄alkanesulfonylamino, C₁₋₄alkylcarbonylamino or C₁₋₄alkoxy, carbonylamino;

or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof.

25

2. A compound according to claim 1, wherein R represents a group -C(R⁴)(R⁵)Ar¹.

3. A compound according to claim 2, wherein R⁴ represents a hydrogen atom.

with a compound of formula (XIII) as defined in (j) above;

and optionally after (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (j) or (k) converting the compound of formula (I) to a further compound of formula (I) and, if desired, forming a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, according to any one of claims 1 to 7 in association with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier.

10. A process for the preparation of a pharmaceutical composition as claimed in claim 9 which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, according to any one of claims 1 to 7 with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier.

11. A compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 for use in therapy.

12. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in therapy.

13. A method of effecting immunosuppression which comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO Radicación 05-070084
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio 861
 Folios 13

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/SE2004/000052
Fecha de Presentación Internal. Enero 15 de 2004

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 33 a 108 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 109 a 118 como se radicó inicialmente
 Folios: 131 a 140 modificadas
 Folios: 168 a 175 modificadas
- 1.3. Prioridad: SE 0300119-5 del 17 de Enero de 2003
- 1.4. Respuesta del solicitante: A Primer Art. 45: Folios: 156 a 177

2. Objeto de la invención

Título: "TIENOPYRIMIDINDIONAS COMO MODULADORES DE LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE". Modificado folio 156.

El objeto de la solicitud de la presente invención consiste en:

- ✓ Reivindicaciones 1 a 8: Compuesto de fórmula (I)
- ✓ Reivindicación 9: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)
- ✓ Reivindicación 10: Proceso para preparar compuestos de fórmula (I)

El problema planteado en la presente solicitud es proporcionar Tienopirimidindionas, las cuales se usan en terapia de inmunosupresión.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I), su composición farmacéutica y un proceso para la preparación del mismo.

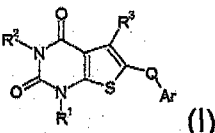
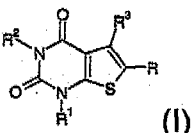
El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/519

3. Respuesta a los argumentos del solicitante

- El solicitante pasa un nuevo capítulo reivindicatorio, y esta oficina lo acepta.
- En los folios 156 a 158, el solicitante refiere con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, que realiza algunas modificaciones y correcciones, para mejorar la claridad y concisión del mismo; como de igual forma limita los posibles significados de todos los sustituyentes de fórmula (I), a aquellos que están soportados en los ejemplos.

Con respecto a términos imprecisos en la misma, eliminó el término “solvatos”; en la definición de términos, por ejemplo: “opcionalmente” significa que se puede elegir según una preferencia y por tanto no es obligatorio; así que, esta palabra no es concisa para definir de manera inequívoca un compuesto.

- En los folios 158 a 161, el solicitante refiere con respecto al análisis de Nivel Inventivo de la solicitud, y realiza una comparación relacionada con el documento D1 (WO98/54190), inicialmente realiza la comparación de las estructuras de la solicitud y de D1:

SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-070084	D1 = WO 98/54190
 (I)	 (I)

El solicitante comenta que D1 revela tieno[2,3-d]pirimidindionas con actividad farmacológica como inmunosupresores; guardando similitud estructural con los compuestos de la invención.

Comenta el solicitante, que para obtener los compuestos revelados en la presente invención a partir de D1, la persona versada en la materia debería escoger específicamente el significado del sustituyentes R3, entre más de 6 posibilidades de dicho documento, y modificar los compuestos así obtenidos para hacer que el anillo de 5 miembros siempre tenga otro heteroátomo adyacente al nitrógeno (oxígeno) y que dicho anillo este unido siempre por un grupo alquilo y además restringir al grupo aromático unido al metileno puente de la posición 6 del anillo; de lo anterior el solicitante dice: que la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para hacer esta selección particular.

Concluye el solicitante, que de acuerdo a lo anterior, el documento D1 (WO98/54190), no sugiere los compuestos de la solicitud.

- En los folios 176 a 177, el solicitante anexa datos técnicos referidos a 1) Actividad in vitro (inherente), (2) Liofilicidad y (3) Unión a Proteína en plasma; para los ejemplos de la solicitud en estudio (Ejemplos: 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 14, 25 y 26) y relaciona a ejemplos de D1 (WO 98/54190) 4, 5, 6, 8, 17, 18, 24, 28 y 29; documento utilizado en el concepto técnico No. 675; y de estos resultados no presenta conclusión alguna.

Esta oficina se permite señalar que, de acuerdo con los resultados presentados por el solicitante en los folios (176 y 177) en relación a la actividad in-vitro; se verifica que aunque los compuestos comparados son estructuralmente muy diferentes a los solicitados, los datos de actividad in-vitro de los compuestos de la solicitud son muy semejantes a los de D1.

Compuestos de la Solicitud evaluados:

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
(10)	(11)	(14)	(25)	(26)

Compuestos de D1 evaluados:

(4)	(5)	(6)	(8)	(17)
(18)	(24)	(28)	(29)	

D1 incluye compuestos estructuralmente similares, cuya única diferencia como se anoto en el anterior concepto técnico (folios 153-154), es: en que G corresponde a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de N y un segundo heteroatomo seleccionado de O y S adyacente al N, mientras que el análogo en D1 N-R9R10 corresponde a un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros. Por tal razón, la comparación adecuada debió hacerse con

- Las Reivindicaciones 5 y 7: la palabra y/o expresión: "opcionalmente"; no es concisa; por tanto no permiten delimitar la materia a proteger.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el alcance de su invención.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Enero 17 de 2003

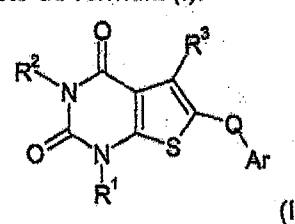
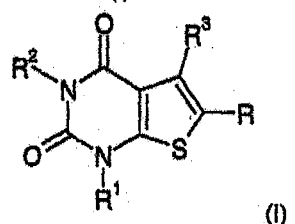
Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud; aclarando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	WO 00/12514	NOVEL COMPOUNDS	Marzo 09 de 2000

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- ✓ Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I)
- ✓ Reivindicación 9: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-070084	D2 = WO 00/12514
Compuesto de fórmula (I):  (I) Donde: R1= Alquilo C1-6 y cicloalquilo C3-6 R2= Alquilo C1-6 Q= CR4R5, siendo: R4 y R5= Hidrógeno Ar= sistema de anillo aromático de 5-10 miembros, donde hasta 4 átomos del anillo pueden ser heteroátomos (nitrógeno y azufre); y dicho anillo seleccionado de: tienilo, pirrolpiridino, imidazopiridinilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, quinolino, fenilo, benzotriazol, pirrolpirimidina, imidazopiridinilo y piridinilpirazol; opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientes seleccionados de alquilo C1-4, halógeno y trihaloalquilo.	Compuesto de fórmula (I):  (I) Donde: R1= Alquilo C1-6 y cicloalquilo C3-6 R2= Alquilo C1-6 R= -C(R4)(R5)Ar', donde: R4 y R5= Hidrógeno Ar'= Grupo heterociclo de 5 a 10 átomos, que incluyen hasta 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientes seleccionados de alquilo C1-4, halógeno y trifluorometil.

R3= -COG, donde: G= Es un anillo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno adyacente al nitrógeno; El anillo esta sustituido por AL menos um grupo alquilo C1-4.	R3= X-R9, Donde: X= C(O)NR10 En donde R9 y R10 junto con el átomo de nitrógeno al cual estan unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido por grupos OH. Págs. 83 y 84 del Documento
Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)	Composición farmacéutica Del compuesto de fórmula (I) Pág. 92 del Documento

Compuestos de Fórmula (I) y su composición farmacéutica:

El estado de la técnica más cercano es D2, ya que divulga tieno[2,3-d]pirimidindionas, las cuales pueden ser utilizadas en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

La solicitud se diferencia de D2, en que el radical R3 corresponde a COG, siendo G= anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno adyacente al nitrógeno, mientras que en la anterioridad, en la misma posición correspondiente a R3 corresponde a XR9, siendo X= C(=O)N(R10) y cuando se unen R9 y R10 con el átomo de Nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros sin otro heteroátomo.

Efecto Técnico: No hay evidencia de una ventaja técnica sorprendente lograda por esta diferencia, ya que los compuestos reivindicados no presentan datos de actividad relevantes para el soporte de los compuestos y conservan la misma actividad en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, que los divulgados en D2.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud, es proporcionar Tienopirimidindionas, las cuales se usan en terapia de inmunosupresión a través de compuestos de fórmula (I) alternativos, los cuales son usados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Por tal razón, la solicitud como esta reivindicada se considera obvia, porque para un experto en la materia que tenga que solucionar el problema técnico y que conozca los compuestos de D2, sabe que es una práctica común el sintetizar análogos de compuestos conocidos, además haría la propuesta para obtener los compuestos de fórmula (I); ya que para un experto en la materia es obvio que a un heterociclo con un heteroátomo se le adicione otro para lograr los compuestos de fórmula (I) reivindicados, los cuales son usados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Por tanto los compuestos de fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas no tienen Nivel Inventivo.

✓ Reivindicación 10: Proceso para preparar compuestos de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-070084	D2 = WO 00/12514
Proceso para preparar compuestos de fórmula (I): (a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (10): (10) (b) Con Compuesto de fórmula : G-H	Proceso para preparar compuestos de fórmula (I): (a) Reacción un compuesto de fórmula (II): R3= X-R9, donde: X= C(O)NR10 En donde R9 y R10 junto con el átomo de nitrógeno al cual estan unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido por grupos OH y R= -C(R4)(R5)Ar', donde: R4 y R5= Hidrógeno Ar'= Grupo heterociclo de 5 a 10 átomos, que incluyen hasta 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientes seleccionados de alquilo C1-4, halógeno y trifluorometil. (b) Con un compuesto de fórmula (III): Ar1-C(O)R4 Págs. 10 y 11 del Documento

Un proceso para preparar compuestos de fórmula (I):

El estado de la técnica más cercano es D2, ya que divulga un proceso para obtener tieno[2,3-d]pirimidindionas, las cuales pueden ser utilizadas en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

La solicitud se diferencia de D2, para obtener los compuestos de fórmula (I) el radical R3 corresponde a COG, siendo G= anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno adyacente al nitrógeno, mientras que en la anterioridad, en la misma posición correspondiente a R3 corresponde a XR9, siendo X= C(=O)N(R10) y cuando se unen R9 y R10 con el átomo de Nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros sin otro heteroátomo.

Efecto Técnico: No hay evidencia de una ventaja técnica sorprendente lograda por esta diferencia, ya que el proceso para obtener los compuestos reivindicados no presentan datos relevantes para mostrar una mejora en el proceso de obtención de los compuestos reivindicados, ya que muestran la misma actividad para ser usados en el tratamiento de actividades inmunes, que los divulgados en D2.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud, es proporcionar Tienopirimidindionas, las cuales se usan en terapia de inmunosupresión a través de compuestos de fórmula (I) alternativos, los cuales son usados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Por tal razón, la solicitud como esta reivindicada se considera obvia, porque para un experto en la materia que tenga que solucionar el problema técnico y que conozca los procesos para obtener compuestos de D2, la solicitud no evidencia que el proceso de preparación de los compuestos de fórmula (I) sea más efectivo, eficiente y eficaz.

Por tanto el proceso para obtener compuestos de fórmula (I), no tiene Nivel Inventivo.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO 00/12514	1 a 10	Nivel Inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ 29 ENE. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 4195	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
---------------------------	---