

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Expediente número
00-039.590.-

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

2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que hubo un **cambio** de Representante Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.

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

4. Anexo al presente acompaño fotocopia, de:

- (a) Documento que acredita al SUSCRITO y/o a la doctora ALICIA LLOREDA y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ en los términos del parágrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad industrial de la sociedad **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.

(b) Certificación Notarial expedida el 17 de Agosto de 2004; y

(c) Traducción Oficial correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 258651 de 3 de Septiembre de 2004.

5. Finalmente, llamo la atención de ese Despacho al hecho de que la copia auténtica del documento que me acredita para actuar como Representante Legal de la sociedad peticionaria, reposa en el Expediente número **98-014.527**.

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

Señor Superintendente,


GUSTAVO TAMAYO
T.P. 37.172
Código 231

217

abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

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

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

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

The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

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

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

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

Given and signed this *11th day of August 2004*.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Denise Strebel
Mandatory

NOTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

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

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

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August , 2004 , personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

17.08.2004

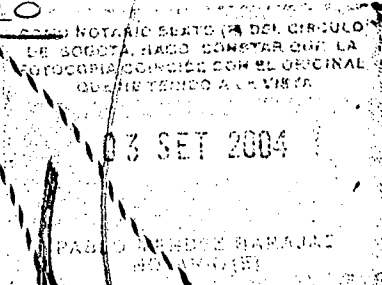
2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - 4

Nº 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. Dr. P. Kuster

3. in his/her function as Att. Notar

4. and certified by the seal of the Canton

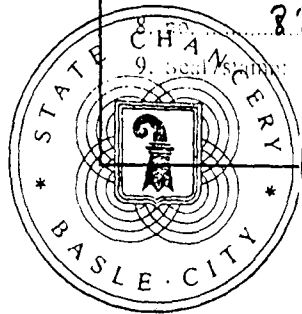
Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Stadte) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8835 / 10 226

9. Seal/Stamp: 10. Signature: [Signature]



COMO ACQUARO PENTONIA DEL CANTONE
SE ACCOTA, NERO CONSTATO CHE
FOTOCOPIA FONDIAMO CON IL REGAL
QUE HA TENUTO LA VISTA

03 SET 2004

[Signature]

219
215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

DE BOGOTÁ, HACER CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

03 SET 2004

[Firma]
Alicia Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

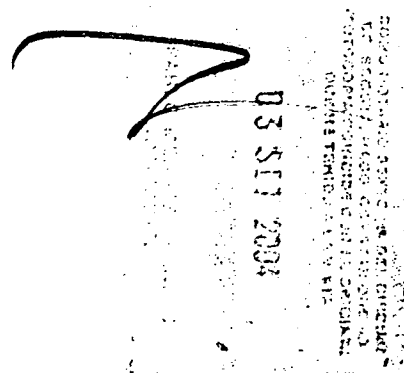
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
Manq Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET - 3 P 12: 12

MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



216
220
2005-08-18
375

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

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
GUSTAVO TAMAYO
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00039590
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	012

7089

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

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 6, 160, 8 a 26, 161, 162, 29, 163 a 169, 37, 17039, 171, 41 a 44, 172 a 174, 50, 175, 52, 176, 54, 55, 177, 178, 58 a 60, 179, 180, 63, 64, 181 a 184, 69, 185, 71, 186 a 191, 78 a 81, 192, 83, 193, 84, 85, 194 a 199, 92, 200) y las reivindicaciones 1 a 15 (Folios: 201 a 208).

La presente solicitud reivindica prioridad europea N° EP99110483.7 de 31 de mayo de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Derivados de 4-fenil-pirimidina".

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados de 4-fenil-pirimidina y sus sales que son antagonistas del receptor de la neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P). La sustancia P es un undecapéptido que se produce de modo natural, perteneciente a la familia de péptidos de la taquiquinina, llamándose así esta última por su rápida acción contráctil en el tejido muscular liso extravascular. El receptor de la sustancia P es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G.

Según la descripción, los receptores neuropeptídicos de la sustancia P se encuentra distribuidos ampliamente en el sistema nervioso mamífero (especialmente cerebro y ganglios medulares), el sistema circulatorio y tejidos periféricos (como duodeno y yeyuno) y están involucrados en la regulación de un número de diversos procesos biológicos. Las acciones central y periférica de la sustancia P taquiquinina de mamífero se han asociado con numerosos estados inflamatorios incluyendo migraña, artritis reumatoide, asma y enfermedad del intestino inflamado, así como la mediación del reflejo emético y la modulación de trastornos del sistema nervioso central (SNC), tales como la enfermedad de Parkinson, ansiedad y depresión.

Los antagonistas del receptor de taquiquinina se emplean para tratar dichas enfermedades. Además, estos antagonistas están siendo desarrollados para el tratamiento de un número de trastornos fisiológicos asociados con un exceso o desequilibrio de taquiquinina, en concreto de sustancia P.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

Compuestos derivados de 4-fenil-pirimidina de fórmula I (ver folio: 201) y las sales derivadas farmacéuticamente aceptables. También se reivindica la preparación de los compuestos de fórmula I y los medicamentos que los contienen.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/505.

Claridad de la solicitud:

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

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

De acuerdo con lo anterior, en las reivindicaciones no aparece el significado de R⁴.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."

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

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 31/05/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

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

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

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	WO 97/09315	Pyrimidine carboxamides and related compounds and methods for treating inflammatory conditions	13 de marzo de 1997
2	EP 0169712	New pyrimidine derivatives, processes for preparation thereof and composition containing the same	29 de enero de 1986

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

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

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

Evaluación de Novedad:

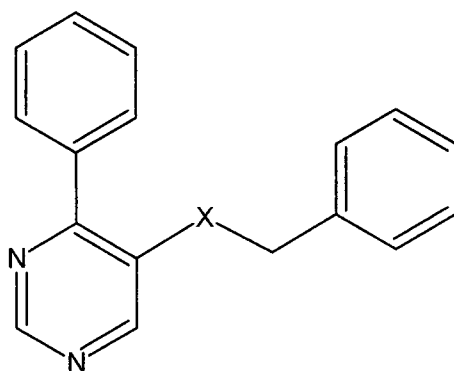
El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

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

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

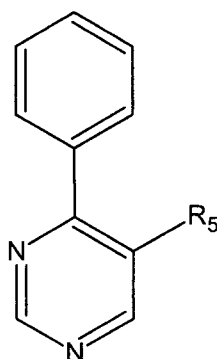
Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La Solicitud de Patente Colombiana No. 00039590 menciona derivados de 4-fenil-pirimidina de fórmula I:



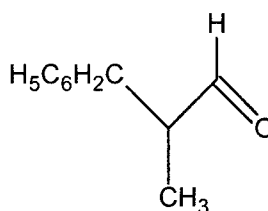
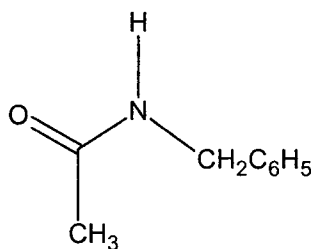
Donde: X es $-C(O)(R^4)-$ ó $-N(R^4)C(O)-$

El documento **WO 97/09315** (folios: 225 a 227) menciona compuestos derivados de pirimidina carboxamidas de fórmula:



Donde:

- R5 está seleccionado de:



Como se observa, el objeto de esta solicitud puede ser idéntico a lo comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que podría no cumplir con el requisito de Novedad.

Evaluación de Nivel Inventivo:

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

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con

la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

El documento **EP 0169712** (folios: 228 a 231) menciona pirimidinas que tienen propiedades para tratar enfermedades de tipo cerebrovascular y que tienen una estructura química muy semejante a la de los compuestos de la presente solicitud, especialmente varían en que en la anterioridad hay un grupo heterociclo unido al grupo CO-N por medio de un alquilo C₁₋₃, que en la actual solicitud es un arilo unido a X (CO-N) por medio de un CH₂. El grupo arilo y el heterociclo son bioisómeros y esto se evidencia por cuanto no hay un cambio en las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente solicitud (ver folio: 9) frente a los de la anterioridad. Asimismo, el documento **WO 97/09315** (folios: 225 a 227) revela también compuestos que son similares a compuestos de la actual solicitud de patente y tienen las mismas propiedades farmacológicas.

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

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

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 97/09315	1 a 15	Novedad y Nivel Inventivo
2	EP 0169712	1 a 15	Nivel Inventivo

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

18 AGO. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 1198	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°:
------------------------------	---	-----------------------------------



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 239/30, 239/28, 239/42, 241/24, 239/34, A61K 31/505, 31/495		A1	(11) International Publication Number: WO 97/09315
		(43) International Publication Date: 13 March 1997 (13.03.97)	
(21) International Application Number: PCT/US96/15108		(74) Agents: PARKER, David, W. et al.; Seed and Berry L.L.P., 6300 Columbia Center, 701 Fifth Avenue, Seattle, WA 98104-7092 (US).	
(22) International Filing Date: 30 August 1996 (30.08.96)			
(30) Priority Data: 60/003,109 1 September 1995 (01.09.95) US 08/581,473 18 December 1995 (18.12.95) US		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Applicant (for all designated States except US): SIGNAL PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 5555 Oberlin Drive, San Diego, CA 92121 (US).			
(72) Inventors; and			
(75) Inventors/Applicants (for US only): SUTO, Mark, J. [US/US]; 12465 Picrus Street, San Diego, CA 92129 (US). GOLD-MAN, Mark, E. [US/US]; 4372 Corte de la Fonda, San Diego, CA 92130 (US). GAYO, Leah, M. [US/US]; 12555 Mannix Road, San Diego, CA 92129 (US). RANSONE-FONG, Lynn, J. [US/US]; 4209 Kerwood Court, San Diego, CA 92130 (US). PALANKI, Moorthy, S., S. [IN/US]; 602 Crest Drive, Encinitas, CA 92024 (US). SULLIVAN, Robert, W. [US/US]; 2035 Mountain Vista Way, Oceanside, CA 92054 (US).			

Published

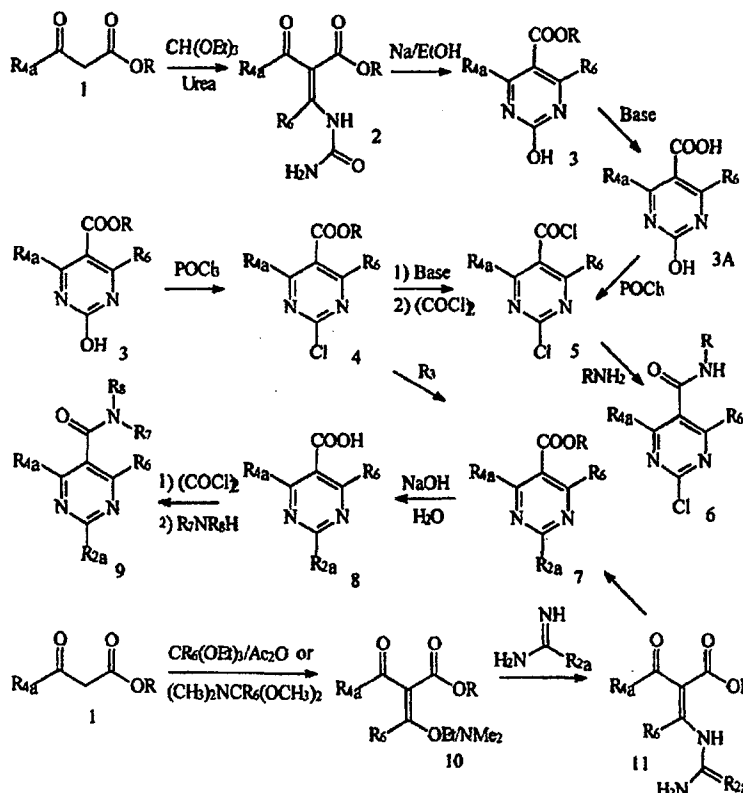
With international search report.

Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.

(54) Title: PYRIMIDINE CARBOXAMIDES AND RELATED COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATING INFLAMMATORY CONDITIONS

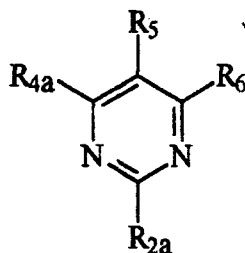
(57) Abstract

Compounds having utility as anti-inflammatory agents in general and, more specifically, for the prevention and/or treatment of immuno-inflammatory and autoimmune diseases are disclosed. The compounds are pyrimidine- or pyrazine-containing compounds and, in one embodiment, are carboxyamides of the same. Methods are also disclosed for preventing and/or treating inflammatory conditions by administering to an animal in need thereof and effective amount of a compound of this invention, preferably in the form of a pharmaceutical composition.



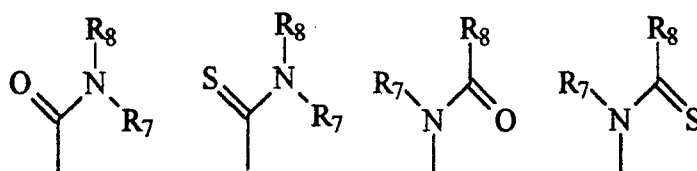
226
222Claims

1. A compound having the structure:



including pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

R₅ is selected from the following chemical moieties:



R₇ is selected from hydrogen, -CH₃, and -CH₂C₆H₅;

R₈ is selected from hydrogen and an unsubstituted or substituted C₁₋₈alkyl, C₆₋₁₂aryl, C₇₋₁₂ aralkyl, C₃₋₁₂heterocycle and a C₄₋₂₀ heterocyclealkyl;

R_{2a} is selected from halogen, an unsubstituted or substituted C₁₋₈alkyl, C₆₋₁₂aryl, C₇₋₁₂aralkyl, C₃₋₁₂heterocycle or C₄₋₂₀heterocyclealkyl, -CN, -OR, -NRR and -NRNCOR;

R_{4a} is selected from hydrogen, halogen, an unsubstituted or substituted C₁₋₈alkyl, C₆₋₁₂aryl, C₇₋₁₂aralkyl, C₃₋₁₂heterocycle or C₄₋₂₀heterocyclealkyl, -CN, -OR, -NRR and -NRNCOR; and

R₆ is selected from hydrogen, halogen and an unsubstituted or substituted C₁₋₈alkyl;

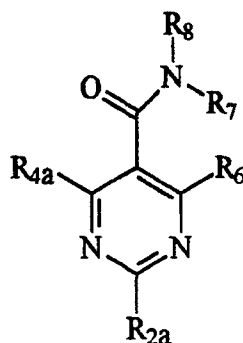
and wherein each occurrence of R is independently selected from an unsubstituted or substituted C₁₋₈alkyl, C₆₋₁₂aryl, C₇₋₁₂aralkyl, C₃₋₁₂heterocycle or C₄₋₁₆heterocyclealkyl;

with the provisos that: (a) when R₅ is -CONR₇R₈, (i) R₇ and R₈ are not both hydrogen, (ii) R_{2a} is not selected from -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -OR, and an unsubstituted, straight chain or branched, non-cyclic, saturated C₁₋₃alkyl, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂ and -OR, (iii) when R_{2a} is -Cl and R₆ is -H, R_{4a} is not selected from -CF₃, -Cl, -CH₃ and -C(CH₃)₃, (iv) when R_{2a} is -Cl and both R_{4a} and R₆ are -H, R₈ is not -CH(CN)C₆H₅, and (v) when R_{2a} is -Cl and R_{4a} is -Cl, R₆ is not selected from -Cl and -CH₂Cl; and (b) when R₅ is -N(R₇)C(=O)R₈,

227
223

(i) R_{2a} is not selected from $-CH_3$, $-OCH_3$ and $-N(CH_3)_2$, and (ii) R_8 is not selected from $-H$ and $-CH_3$.

2. The compound of claim 1 having the structure:



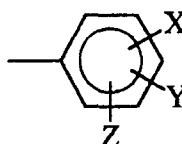
3. The compound of claim 2 wherein R_{4a} is selected from $-CF_3$, $-Cl$, $-F$, $-CH_3$ and $-H$.

4. The compound of claim 2 wherein R_{2a} is selected from $-Cl$, $-OCH_3$, $-H$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-NHNH_2$ and $-NHC_6H_5$.

5. The compound of claim 2 wherein R_6 is selected from $-H$, $-CF_3$, $-CH_3$ and $-Cl$.

6. The compound of claim 2 wherein R_7 is selected from $-H$ and $-CH_3$.

7. The compound of claim 2 wherein R_8 is



wherein X, Y and Z are the same or different, and independently selected from hydrogen, $-OH$, $-R$, $-OR$, $-COOH$, $-COOR$, $-COR$, $-CONH_2$, $-NH_2$, $-NHR$, $-NRR$, $-SH$, $-SR$, $-SOOR$, $-SO_3R$ and $-SOR$.

8. The compound of claim 2 wherein R_{4a} is $-CF_3$ and R_{2a} is $-Cl$.

9. The compound of claim 2 wherein R_{4a} is $-CF_3$.

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Publication number:

O 169 712

A2

228
224

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 85305143.1

(22) Date of filing: 18.07.85

(51) Int. Cl.⁴: C 07 D 239/30

C 07 D 239/26, C 07 D 239/42

C 07 D 239/20, C 07 D 401/04

C 07 D 401/12, C 07 D 403/12

C 07 D 409/04, C 07 D 491/04

A 61 K 31/505

(30) Priority: 19.07.84 GB 8418380
01.10.84 GB 8424711
15.04.85 GB 8509623

(43) Date of publication of application:
29.01.86 Bulletin 86/5

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Applicant: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
3, Doshomachi 4-chome Higashi-ku
Osaka-shi, Osaka 541(JP)

(72) Inventor: Takaya, Takao
No. 5-87, Suimeidai 1-chome
Kawanishi-shi, 666-01(JP)

(72) Inventor: Takasugi, Hisashi
14-33, Hamaguchinishi 1-chome Suminoe-ku
Osaka 559(JP)

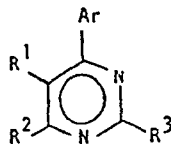
(72) Inventor: Kuno, Atsushi
No. 5-C-309, Hanjo 3-chome
Mino, 562(JP)

(72) Inventor: Sugiyama, Yoshie
2-1, Nakayama-Sakuradai 5-chome
Takarazuka 665(JP)

(74) Representative: Pennant, Pyers et al,
Stevens, Hewlett & Perkins 5 Quality Court Chancery
Lane
London, WC2A 1HZ(GB)

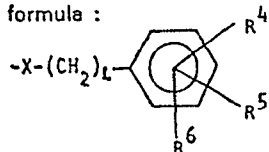
(54) New pyrimidine derivatives, processes for preparation thereof and composition containing the same.

(57) 1. Pyrimidine derivatives of the formula :



wherein

Ar is aryl substituted with 1 to 3 substituent(s) selected from the group consisting of nitro, amino, halogen, cyano, hydroxy, carbamoyl, halo(lower)-alkyl, lower alkoxy, halo-(lower) alkoxy, lower alkanoyloxy, lower alkylthio, lower alkanesulfinyl, lower alkanesulfonyl, esterified carboxy, optionally substituted N-containing heterocyclic group and a group of the formula :



(in which X, L, R⁴, R⁵ and R⁶ are each as defined in the below) or heterocyclic group containing one nitrogen and/or sulfur atom(s) and optionally substituted with nitro or halogen substituent(s);

R¹ is carboxy, esterified carboxy, lower alkanoyl, cyano, amino, carboxyamino, esterified carboxyamino, a group of the formula :

R⁷ and R⁸ are taken together to form an optionally substituted N-containing heterocyclic group with the adjacent nitrogen atom; provided that the substituent(s) on the aryl group for Ar is not halogen when R² is hydrogen; and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

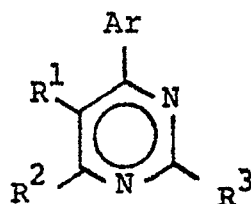
The pyrimidine derivatives disclosed are useful in the treatment of cerebrovascular diseases.

A2
O 169 712

229
225

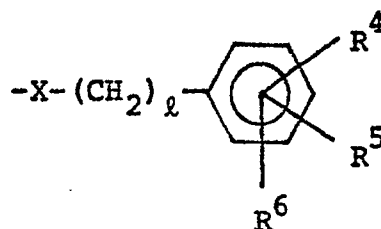
What is claimed is

1. Pyrimidine derivatives of the formula :



wherein

Ar is aryl substituted with 1 to 3 substituent(s) selected from the group consisting of nitro, amino, halogen, cyano, hydroxy, carbamoyl, halo(lower)-alkyl, lower alkoxy, halo(lower)alkoxy, lower alkanoyloxy, lower alkylthio, lower alkanesulfinyl, lower alkanesulfonyl, esterified carboxy, optionally substituted N-containing heterocyclic group and a group of the formula :

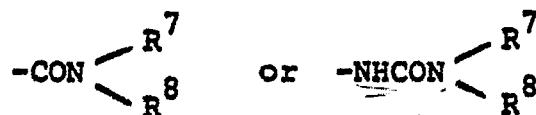


(in which X, l, R⁴, R⁵ and R⁶ are each as defined in the below)

or heterocyclic group containing one nitrogen and/or sulfur atom(s) and optionally substituted with nitro or halogen substituent(s);

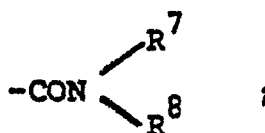
R¹ is carboxy, esterified carboxy, lower alkanoyl, cyano, amino, carboxyamino, esterified carboxyamino, a group of the formula :

225
226
226



5 (in which R^7 and R^8 are each as defined in the below) or lower alkyl optionally substituted with 1 to 3 substituent(s) selected from the group consisting of hydroxy, halogen, cyano, carboxy, esterified carboxy and a group of the formula :

10



15

(in which R^7 and R^8 are each as defined in the below)

R^2 is hydrogen, aryl or lower alkyl optionally substituted with halogen, lower alkanoyloxy or lower alkoxy substituent(s); or

20

R^1 and R^2 are taken together to form a lactone ring with the adjacent carbon atoms;

R^3 is lower alkyl, aryl optionally substituted with halogen or optionally substituted N-containing heterocyclic group ;

X is O or S;

25

ℓ is an integer of 0, 1 to 6;

R^4 , R^5 and R^6 are each hydrogen, nitro, lower alkyl, halogen or lower alkoxy;

30

R^7 and R^8 are each hydrogen, optionally substituted N-containing heterocyclic group or lower alkyl optionally substituted with 1 to 3 substituent(s) selected from the group consisting of hydroxy, halogen, amino, lower alkanoylamino, mono- or di-(lower)alkylamino, tri(lower)alkylammonio and optionally substituted N-containing heterocyclic group; or

35

~~226~~
231
229

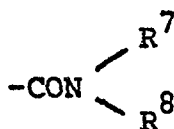
R^7 and R^8 are taken together to form optionally substituted N-containing heterocyclic group with the adjacent nitrogen atom; provided that the substituent(s) on the aryl group for Ar is not halogen when R^2 is hydrogen, and its pharmaceutically acceptable salts.

2. A compound as claimed in Claim 1, wherein Ar is aryl substituted with nitro.

3. A compound as claimed in Claim 2, wherein R^2 is lower alkyl.

4. A compound as claimed in Claim 3, wherein R^3 is aryl.

5. A compound as claimed in Claim 4, wherein R^1 is a group of the formula :



wherein R^7 and R^8 are as defined in Claim 1.

6. A compound as claimed in Claim 5, wherein R^7 and R^8 are taken together to form an optionally substituted 6-membered saturated N-containing heteromonocyclic group with the adjacent nitrogen atom.

7. A compound as claimed in Claim 6, which is 6-methyl-5-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-4-(3-nitrophenyl)-2-phenylpyrimidine.

8. A compound as claimed in Claim 5, wherein,