

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE.
2000-3

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Inglaterra ✓
Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Reino Unido ✓
Teléfono: 57 1 3284270 Fax: 57 1 2128426
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com
Domicilio: Greenford, Middlesex, Reino Unido ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO
(74)

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA ✓
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, Colombia
Teléfono: 57 1 3284270 Fax: 57 1 2128426
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 17.159.881 TP 10.784

④

INVENT R(ES)
(72)

Nombre: Malcolm Clive Carter, Alan Naylor, Jeremy John Payne y Neil Anthony Pegg ✓
Dirección: Todos residen en: c/o Glaxo Wellcome plc, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, Reino Unido
Teléfono: 57 1 3284270 Fax: 57 1 2128426
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com
Domicilio: Stevenage, Hertfordshire, Reino Unido ✓

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤

TITULO (54) "DERIVADOS DE PIRIMIDINA"

⑥

Clasificación Internacional (51) A61K 31/505

⑦

Prioridad

SI ☒ NO ☐

D. 486

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

11-02-00 ✓

(31) Número de Solicitud

0003224.3

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☒

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

11 AGO. 2001

⑨

Comprobante de pago No. 6,747 y 5,828

Fecha 07 y 05-02-01

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Representación legal si fuera el caso 13.957
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681

T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900174089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 01009823 00000000

Folios: 56

Fecha (AMD): 2001-02-09 16:19:53

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 8320 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 6,747
FECHA : FEBRERO 7 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2485036	07/02/2001	2,253,160.

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

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,6 .00
	TOTAL :	\$ 356,6 .00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 01009823 00000000

Folios: 56

Fecha (MS): 2001-02-09 16:19:53

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA/
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS CREACIONES

NIT : 900176009-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 01 5,323
FECHA : FEBRERO 9 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PGO	VR. PASO
LLORCA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 64110-1	276522	05/02/2001	5,323,100.00

***** C O M P E T O *****

CANT. IDENTIFIC	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	22 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN UN	100,000.00
	TOTAL :	100,000.00

CON: CIN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

5

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 13.957. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

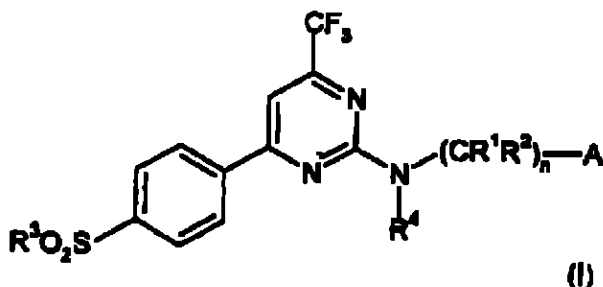
T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La invención proporciona los compuestos de fórmula
(I)

10



15 y derivados del mismo, farmacéuticamente aceptables,
caracterizado porque:

- R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente de H, ó alquilo de C_{1-6} ;
 R^3 es alquilo C_{1-6} o NH_2 .
 20 R^4 es H o alquilo C_{1-6} ;
 A es un arilo de 5 o 6 elementos, o un arilo de 5 o 6 elementos substituido por uno o más de R^5 ;
 R^5 es halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} substituido por uno o más de F, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} substituido por uno o más de
 25 F, SO_2NH_2 o SO_2 alquilo C_{1-6} ; y
 n es 1 a 4.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores potentes y selectivos de COX-2 y son de uso en el tratamiento
 30 del dolor, fiebre, inflamación de una variedad de condiciones y padecimientos.

DERIVADOS DE PIRIMIDINACampo de la Invención

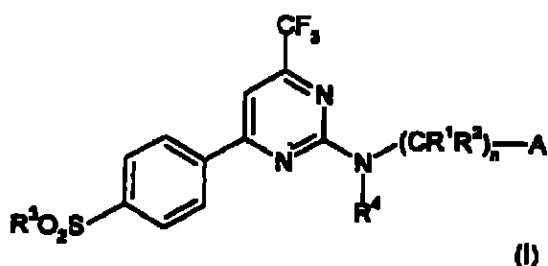
5 Esta invención se refiere a derivados de pirimidina, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina.

10 Antecedentes de la Invención

 Se ha descubierto recientemente que la enzima ciclooxigenasa (COX) existe en dos isoformas, COX-1 y COX-2. La COX-1 corresponde a la enzima constitutiva originalmente
15 identificada, mientras la COX-2 es rápidamente y fácilmente inducible por un número de agentes, incluyendo mitógenos, endotoxinas, hormonas, citocinas y factores del crecimiento. Las prostaglandinas generadas por la acción de COX tienen ambos papeles, fisiológicos y patológicos.
20 Se cree de manera general, que el COX-1 es ampliamente responsable de las funciones fisiológicas importantes tales como mantenimiento de la integridad gastrointestinal y flujo sanguíneo renal. En contraste, la forma inducible, COX-2, se cree es ampliamente responsable de los efectos
25 patológicos de las prostaglandinas en donde ocurre la rápida inducción de la enzima, en respuesta a tales agentes como agentes inflamatorios, hormonas, factores de crecimiento y citocinas. Un inhibidor selectivo de COX-2 podría por lo tanto, tener propiedades anti-inflamatorias, anti-piréticas y
30 analgésicas, sin los efectos laterales potenciales asociados con la inhibición de COX-1. Hemos encontrado un nuevo grupo de compuestos los cuales son tanto inhibidores potentes como selectivos de COX-2.

Descripción de la invención

La invención así, proporciona los compuestos de fórmula (I)



10

y derivados del mismo, farmacéuticamente aceptables, en los cuales:

R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente de H, ó alquilo de C_{1-6} ;

15 R^3 es alquilo C_{1-6} o NH_2 .

R^4 es H o alquilo C_{1-6} ;

A es un arilo de 5 o 6 elementos, o un arilo de 5 o 6 elementos substituido por uno o más de R^5 ;

R^5 es halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} substituido por uno o más de F, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} substituido por uno o más de F, SO_2NH_2 o SO_2 alquilo C_{1-6} ; y

20

n es 1 a 4.

Por derivado farmacéuticamente aceptable, se sugiere cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster o amida o sal o solvato de tal éster o amida, de los compuestos de fórmula (I), o cualquier otro compuesto el cual, después de la administración al recipiente, es capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto de

25

30 fórmula (I) o un metabolito activo o residuo del mismo.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica, que los compuestos de fórmula (I), pueden ser modificados para proporcionar derivados del mismo farmacéuticamente aceptables a cualquiera de los grupos funcionales en los compuestos. De interés particular como tales derivados, son compuestos modificados a la función bencensulfonamida para proporcionar bencensulfonamidas metabólicamente inestables. Los derivados de bencensulfonamida acilados, son de interés especial.

10

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica, que los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), pueden derivarse a más de una posición.

15

Se apreciará además por aquellos expertos en la técnica, que los derivados de bencensulfonamida de fórmula (I) pueden ser usados como intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula (I), o como derivados farmacéuticamente aceptables de fórmula (I), o ambos.

20

Se apreciará que, para uso farmacéutico, las sales referidas anteriormente, serán las sales fisiológicamente aceptables, pero otras sales pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación de compuestos de fórmula (I) y las sales fisiológicamente aceptables del mismo.

25

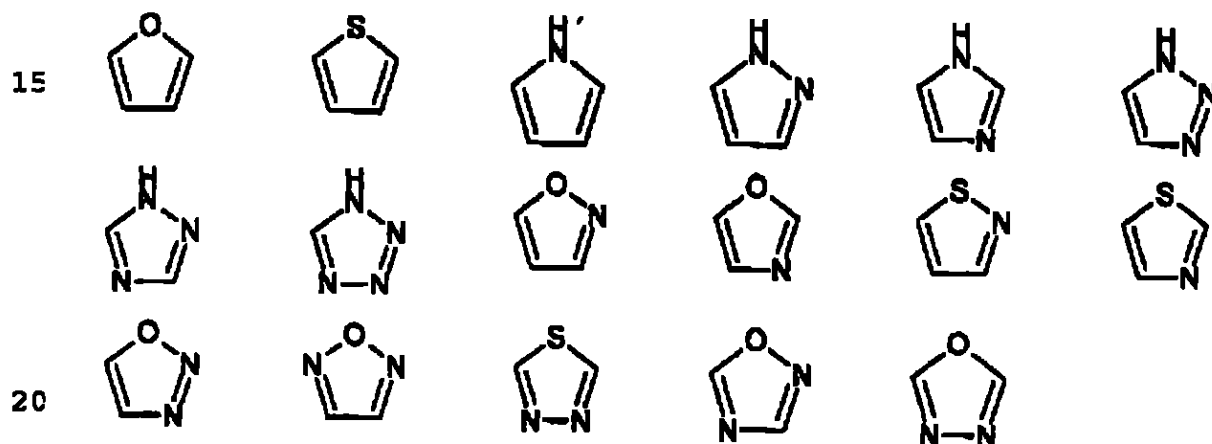
Las sales farmacéuticamente adecuadas incluyen: sales de adición de ácido, formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos, preferiblemente ácidos inorgánicos, por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos y sulfatos; y sales de metal alcali, formadas de la adición de bases de metal alcali, tal como hidróxidos de metal alcali, por ejemplo, sales de sodio.

30

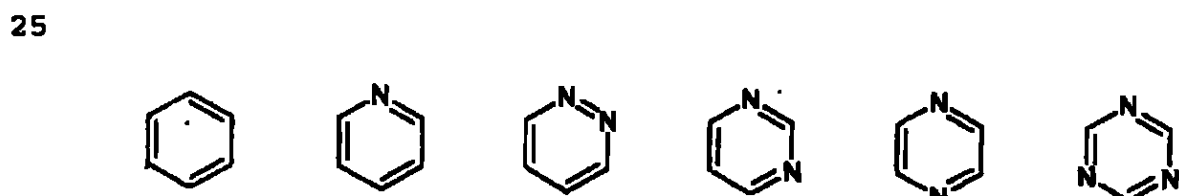
El término halógeno se usa para representar flúor, cloro, bromo o yodo.

5 El término "alquilo" como un grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o recta o ramificada, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo.

10 El término de arilo de 5 elementos significa un arilo seleccionado a partir de los siguientes:



El término arilo de 6 elementos significa arilo seleccionado de:



30 Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que cuando R^1 y R^2 en la fórmula (I) son diferentes de los compuestos correspondientes que contienen al menos, un centro quiral, en virtud del átomo de carbono asimétrico definido

con eso, y que tales compuestos existen en la forma de un par de isómeros ópticos (es decir, enantiómeros).

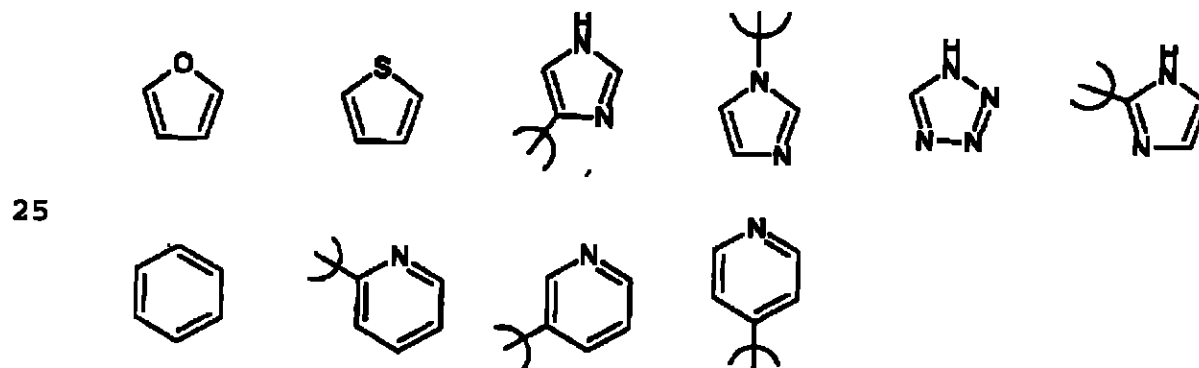
Se entenderá que la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables, incluyendo todas las formas geométricas, tautoméricas y ópticas, y mezclas de los mismos (por ejemplo, mezclas racémicas).

En un aspecto de la invención, R^1 y R^2 son independientemente seleccionados de H o metilo. En otro aspecto, R^1 y R^2 son ambos H.

En otro aspecto de la invención, R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo).

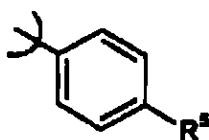
En otro aspecto de la invención, R^4 es H o alquilo C_{1-3} , tal como metilo.

En otro aspecto de la invención A se selecciona de



y A es substituido o no substituido por uno o dos R^5 (por ejemplo, uno de R^5).

En otro aspecto de la invención, A se selecciona de



5 En otro aspecto de la invención, R^5 es halógeno (por ejemplo F), alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo), alquilo C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo CF_3), alcoxio C_{1-3} (por ejemplo metoxi), alcoxio C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo, $OCHF_2$ o OCF_3) o $SONH_2$.

10

En otro aspecto de la invención, R^5 es halógeno (por ejemplo, F), o alcoxio C_{1-6} , tal como alcoxio C_{1-3} (por ejemplo metoxi).

15

En otro aspecto de la invención n es 1 a 3 (por ejemplo 1).

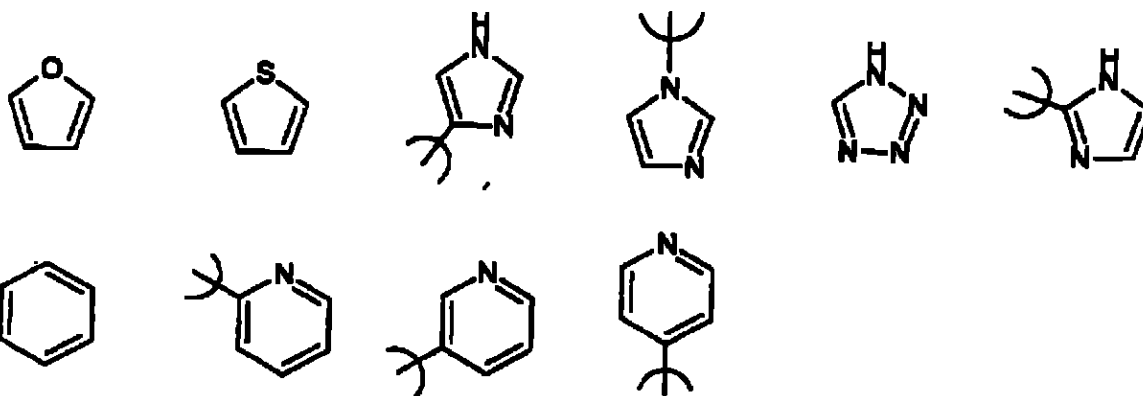
20

Se entenderá que la invención cubre todas las combinaciones de aspectos particulares de la invención, como se describe aquí anteriormente.

25

Dentro de la invención, se proporciona un grupo de compuestos de fórmula (I) (grupo A) en donde: R^1 y R^2 son independientemente seleccionados de H o metilo; R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); R^4 es H o alquilo C_{1-3} , tal como metilo; A se selecciona de

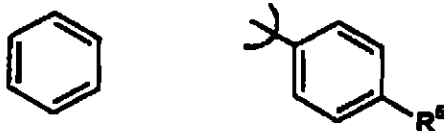
30



substituido por uno a tres F (por ejemplo CF_3), alcoxi C_{1-3} (por ejemplo metoxi), alcoxi C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo, OCHF_2 o OCF_3), ó SONH_2 ; y n es 1 a 3 (por ejemplo, 1).

Dentro de la invención se proporciona otro grupo de compuestos de fórmula (I) (grupo B) en donde: R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de H o metilo; R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo); R^4 es H o alquilo C_{1-3} tal como metilo; A se selecciona de

15



R^5 es halógeno (por ejemplo F), alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo), alquilo C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo CF_3), alcoxi C_{1-3} (por ejemplo metoxi), alcoxi C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo, OCHF_2 o OCF_3), o SONH_2 ; y n es 1 a 3 (por ejemplo 1).

Dentro de la invención se proporciona otro grupo de compuestos de fórmula (I) (grupo C), en donde: R^1 y R^2 son independientemente seleccionados de H o metilo; R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo); R^4 es H o alquilo C_{1-3} , tal como metilo; A se selecciona de

30



R^5 es halógeno (por ejemplo F), o alcoxi C_{1-6} tal como alcoxi C_{1-3} (por ejemplo metoxi); y n es 1 a 3 (por ejemplo, 1).

En otro aspecto de la invención, R^1 y R^2 en los compuestos de grupos A, B y C son ambos H.

5 En otro aspecto, la invención proporciona los siguientes compuestos:

4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(piridin-4-ilmetil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;

4-[4-(metilfulfonil)fenil]-N-(piridin-3-ilmetil)-6-
10 (trifluorometil)pirimidin-2-amina;

4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(piridin-2-ilmetil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;

4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)pirimidinamina;

15 N-(4-metoxibencil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;

N-(4-fluorobencil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;

y derivados del mismo, farmacéuticamente
20 aceptables.

Los compuestos de la invención son inhibidores potentes y selectivos de COX-2. Esta actividad está ilustrada por su habilidad para inhibir selectivamente el COX-2 sobre
25 COX-1.

En vista de su actividad inhibidora selectiva COX-2, los compuestos de la presente invención son de interés para uso en la medicina veterinaria y humana, particularmente
30 en el tratamiento del dolor (tanto agudo como crónico), fiebre e inflamación de una variedad de condiciones y padecimientos mediados por COX-2. Tales condiciones y padecimientos son bien conocidos en la técnica e incluyen

fiebre reumática; síntomas asociados con la influenza u otras infecciones virales, tal como la depresión común; dolor de cuello y espalda baja; dolor de cabeza; dolor de dientes; dislocaciones y torceduras; miositis; dolor simpatéticamente
5 mantenido; sinovitis; artritis, incluyendo artritis reumatoide; padecimiento degenerativo de las coyunturas, incluyendo osteoartritis; espondilitis anquilosantes y gota; tendinitis; bursitis; condiciones relacionadas con la piel, tal como soriasis, eczema, quemaduras y dermatitis; daños,
10 tal como daños por los deportes y aquellos que se alcanzan a partir de los procedimientos dentales y quirúrgicos.

Los compuestos de la invención son también empleados para el tratamiento del dolor neuropático. Los
15 síndromes de dolor neuropático pueden desarrollar el siguiente daño neuronal y el dolor resultante puede persistir por meses o años, aún después de que el daño original ha sanado. El daño neuronal puede ocurrir en los nervios periféricos, espinas dorsal, espina cordal o ciertas regiones
20 en el cerebro. Los síndromes de dolor neuropático son tradicionalmente clasificados de conformidad con el padecimiento o evento que se ha precipitado. Los síndromes del dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; esciática; dolor de la espalda baja no especificado; dolor de
25 esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia; tal como neuralgia post-herpética y neuralgia trigeminal; y dolor resultante de trauma físico, amputación, cáncer, toxinas o condiciones inflamatorias crónicas. Estas condiciones son difíciles de tratar y aunque se conocen
30 varios fármacos que tienen eficacia limitada, el control completo del dolor rara vez se alcanza. Los síntomas de dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y son a menudo, descritos como proyecciones espontáneas y dolor lancinante, o

progresivo, dolor candente. Además, existe el dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tal como "alfileres y agujas" (parestesias y disestesias), sensibilidad incrementada al toque (hiperestesia), sensación de dolor después de la estimulación inocua (alodinia dinámica, 5 estática o térmica), sensibilidad incrementada al estímulo dañino (termal, frío, hiperalgesia mecánica), sensación de dolor continuo después de la eliminación de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia de o déficit en las trayectorias 10 sensorias selectivas (hipoalgesia).

Los compuestos de la invención son también empleados para el tratamiento de otras condiciones mediadas por COX-2.

15

Por ejemplo, los compuestos de la invención, inhiben la transformación neoplástica y celular y el crecimiento del tumor metastático y por lo tanto son empleados en el tratamiento de ciertos padecimientos 20 cancerosos, tal como cáncer colónico y cáncer de próstata. Los compuestos de la invención son también empleados en la reducción del número de pólipos colorectales adenomatosos y además, reducen el riesgo de desarrollar cáncer de colon. Los compuestos de la invención son también empleados en el 25 tratamiento de cáncer asociado con la sobre expresión de HER-2/neu, en particular cáncer de mama.

Los compuestos de la invención también previenen el daño neuronal por la inhibición de la generación de los 30 radicales libres neuronales (y aquí estrés oxidativo) y por lo tanto son de uso en el tratamiento de apoplejías; epilepsias; y ataques epilépticos (incluyendo epilepsia

gravior, epilepsia leve, epilepsia mioclónica y ataques parciales).

Los compuestos de la invención también inhiben la
5 contracción del músculo liso inducido por el prostanoide y
por lo tanto, son de uso en el tratamiento de dismenorrea y
parto prematuro.

Los compuestos de la invención son también
10 empleados en el tratamiento de padecimientos del hígado, tal
como padecimiento inflamatorio del hígado, por ejemplo,
hepatitis B viral crónica, hepatitis C viral crónica, daño
alcohólico al hígado, cirrosis biliar primaria, hepatitis
autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica y rechazo al
15 transplante del hígado.

Los compuestos de la invención inhiben procesos
inflamatorios y por lo tanto, son de uso en el tratamiento
del asma, rinitis alérgica y síndrome de angustia
20 respiratoria; condiciones gastrointestinales tales como
padecimiento inflamatorio del intestino, mal de Crohn,
gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis
ulcerativa; y la inflamación en tales padecimientos como
padecimientos vasculares, migraña, periarteritis nodosa,
25 tiroiditis, anemia aplástica, mal de Hodgkin, esclerodoma,
diabetes tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple,
soroidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet,
polimiositis, gingivitis, conjuntivitis e isquemia
miocardial.

30

Los compuestos de la invención son también
empleados en el tratamiento de padecimientos oftálmicos tal

como retinitis, retinopatías, uveitis y daño agudo al tejido del ojo.

Los compuestos de la invención son también
5 empleados para el tratamiento de alteraciones cognitivas tal como demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, mal de Alzheimer, mal de Pick, corea Huntington, mal de Parkinson y mal de Creutzfeld-Jakob), y demencia vascular (incluyendo demencia multi-
10 infartos), así como también demencia asociada con las lesiones que ocupan el espacio intercraneal, trauma, infecciones y condiciones relacionadas (incluyendo infección de VIH), metabolismo, toxinas, anoxia y deficiencia de vitamina; y deterioro cognitivo medio asociado con el
15 envejecimiento, particularmente el Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, proporcionamos un compuesto de fórmula (I), o un
20 derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina veterinaria y humana.

De conformidad con otro aspecto de la invención, proporcionamos un compuesto de fórmula (I) o un derivado
25 farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento de una condición la cual es mediada por COX-2.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, proporcionamos un método para el tratamiento de un
30 sujeto humano o animal que sufre de una condición la cual es mediada por COX-2, que comprende administrar a dicho sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, proporcionamos un método de tratamiento a un sujeto o animal que padece de una alteración inflamatoria, en el cual, el método comprende la administración a dicho sujeto, de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.

De conformidad con otro aspecto de la invención, proporcionamos el uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable para la manufactura de un agente terapéutico para el tratamiento de una condición la cual es mediada por COX-2.

De conformidad con otro aspecto de la invención, proporcionamos el uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable para la manufactura de un agente terapéutico para el tratamiento de una alteración inflamatoria.

Se entenderá que las referencias al tratamiento incluyen ambos tratamientos de síntomas establecidos y tratamiento profiláctico, a menos que se declare explícitamente de otro modo.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden ser ventajosamente usados en conjunto con uno o más de otros agentes terapéuticos. Los ejemplos de agentes adecuados para terapia adjunta incluyen un agonista 5HT₁, tal como un triptano (por ejemplo sumatriptano o naratriptano); un agonista de adenosina A₁; un ligando EP (por ejemplo un antagonista de EP₄); un modulador de NMDA, tal como un antagonista de glicina; un bloqueador del canal de calcio

(por ejemplo lamotrigina); una sustancia antagonista de P (por ejemplo un antagonista de NK_1); un acabinoide; acetaminofeno o fenacetina; un inhibidor de la 5-lipoxigenasa; un antagonista receptor del leucotrieno; un
5 DMARD (por ejemplo metotrexato); gabapentina y compuestos relacionados; un antidepresivo tricíclico (por ejemplo amitriptilina); un fármaco antiepiléptico estabilizante de la neurona; un inhibidor del consumo mono-aminérgico (por ejemplo venlafaxina); un inhibidor de las metaloproteinasas
10 de matriz; un inhibidor de la sintasa del óxido nítrico (NOS), tal como un inhibidor iNOS o nNOS; un inhibidor de la liberación, o acción del factor α de necrosis del tumor; una terapia anticuerpo, tal como una terapia anticuerpo monoclonal; un agente antiviral, tal como un inhibidor del
15 nucleosido (por ejemplo lamivudina) o un modulador del sistema inmune (por ejemplo interferona); un analgésico opioide; un anestésico local; un estimulante, incluyendo cafeína; un antagonista de H_2 (por ejemplo ranitidina); un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo omeprazol); un
20 antiácido (por ejemplo hidróxido de aluminio o magnesio; un antiflatulento (por ejemplo simeticona); un descongestionante (por ejemplo, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina); un antitusivo (por
25 ejemplo, codeína, hidrocodona, carmifeno, carbetapentano o dextramorfano); un diurético; o una antihistamina sedante o no sedante. Se entenderá que la presente invención cubre el uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más
30 agentes terapéuticos.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables son convenientemente administrados en la forma de composiciones farmacéuticas. Así, en otro aspecto de la invención, proporcionamos una
5 composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable adaptado para usarse en medicina veterinaria o humana. Tales composiciones pueden convenientemente ser presentadas para uso en maneras convencionales en mezclas con
10 uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden ser formulados por
15 administración en cualquier manera adecuada. Pueden, por ejemplo, ser formulados para administración tópica o administración por inhalación o, más preferiblemente, para administración oral, transdermal o parenteral. La composición farmacéutica puede ser en una forma tal que pueda efectuar la
20 liberación controlada de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede tomar la forma de, por ejemplo, tabletas
25 (incluyendo tabletas sublinguales), cápsulas, polvos, soluciones, jarabes o suspensiones, preparadas por medios convencionales con excipientes aceptables.

Para la administración transdermal, la composición
30 farmacéutica se puede dar en la forma de parches transdermales, tal como un parche iontoforético transdermal.

Para la administración parenteral, la composición farmacéutica se puede dar como una inyección o infusión continua (por ejemplo intravenosamente, intravascularmente o subcutáneamente). Las composiciones pueden tomar tales formas
5 como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes formuladores tales como agentes suspendantes, estabilizantes y/o dispersantes. Para administración por inyección, estos pueden tomar la forma de una presentación de dosis unitaria o
10 como una presentación de dosis múltiples, preferiblemente cuando se agregan preservativos o conservadores.

Alternativamente, para la administración parenteral, el ingrediente activo puede ser en forma de polvo
15 para su reconstitución con un vehículo adecuado.

Los compuestos de la invención pueden también ser formulados como una preparación en depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden ser administradas
20 por implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas
25 de intercambio iónicos, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Como se declaró anteriormente, los compuestos de la invención pueden también ser usados en combinación con otros
30 agentes terapéuticos. La invención además, proporciona en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto

de fórmula (I) o un derivado del mismo, farmacéuticamente aceptable, junto con un agente terapéutico adicional.

Las combinaciones referidas anteriormente pueden
5 convenientemente, ser presentadas para usarse en la forma de una formulación farmacéutica y así, las formulaciones farmacéuticas comprenden una combinación como se define anteriormente junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende un aspecto
10 adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden ser administrados ya sea secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

15 Cuando un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo en contra del mismo estado de padecimiento, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Las dosis
20 apropiadas serán fácilmente apreciadas por aquellos expertos en la técnica.

Una dosificación diaria propuesta de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento del hombre es 0.01 mg/kg
25 hasta 500 mg/kg, tal como 0.05 mg/kg a 100 mg/kg, por ejemplo, 0.1 mg/kg a 50 mg/kg, el cual puede ser convenientemente administrado en 1 a 4 dosis. La dosis precisa empleada, dependerá de la edad y la condición del paciente y de la vía de administración. Así, por ejemplo, una
30 dosis diaria de 0.25 mg/kg a 10 mg/kg puede ser adecuada para la administración sistémica.

Los compuestos de fórmula (I) y los derivados del mismo farmacéuticamente aceptables pueden ser preparados por cualquier método conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga.

5

Los métodos adecuados para la preparación de compuestos de fórmula (I) y los derivados del mismo farmacéuticamente aceptables a continuación. En el esquema 1 y su variación, R^1 a R^4 , n y A son como se definen en la fórmula (I) anterior, a menos que se declare de otro modo; Hal es halógeno tal como Cl o Br; MTBE es éter t-butilmetílico; y alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o recta o ramificada, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, 1-propilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo.

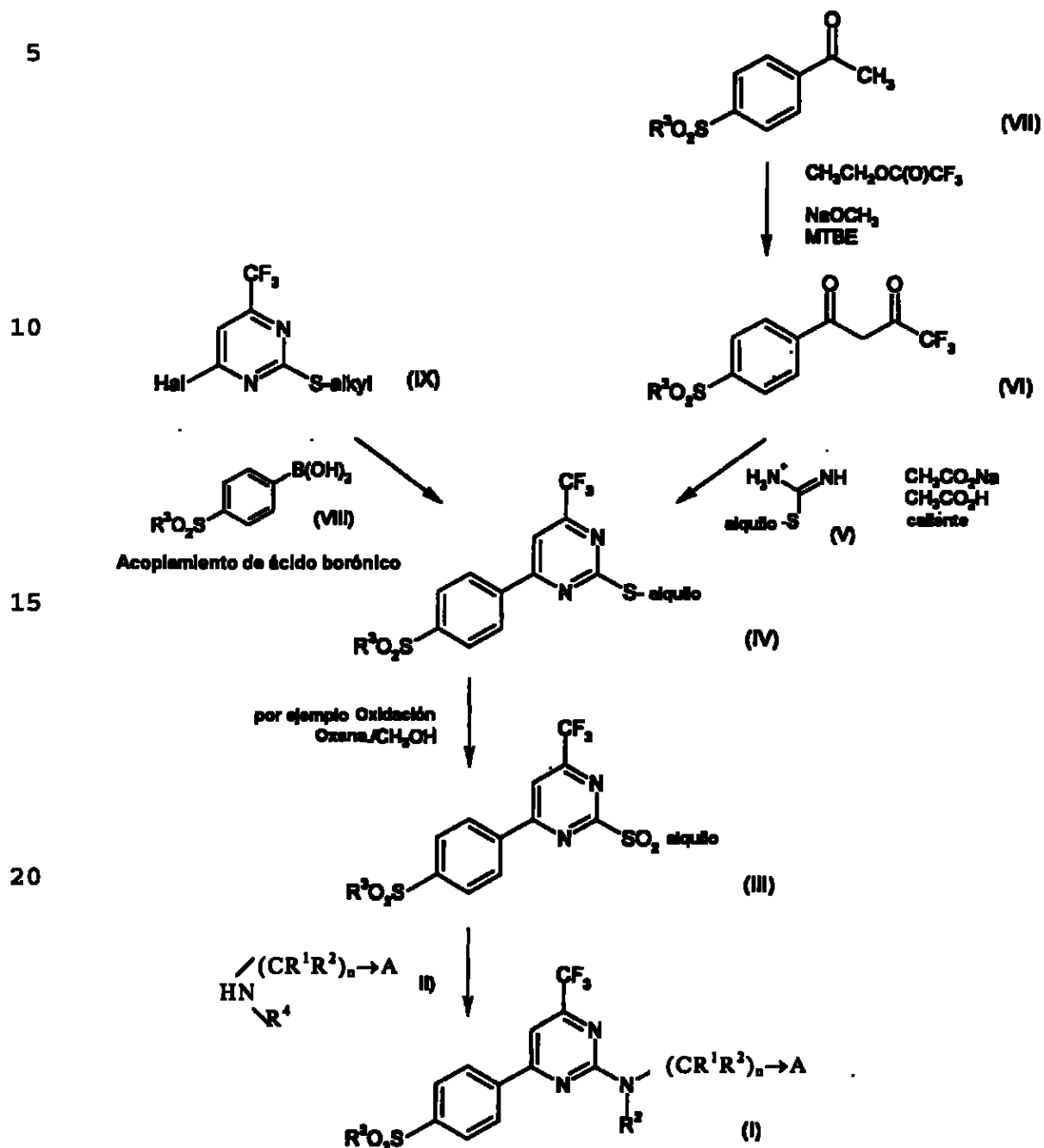
15

Con referencia al Esquema 1, el tratamiento de compuestos de fórmula (III) con una amina de fórmula (II) se lleva a cabo convenientemente en un solvente, tal como nitrilo (por ejemplo, metilnitrilo) y a temperatura elevada (por ejemplo de aproximadamente 50°C a reflujo). Un exceso de la amina puede ser usado en lugar del solvente.

Convenientemente, el acoplamiento del ácido borónico mostrado en el Esquema 1, se lleva a cabo en un solvente, tal como un éter (por ejemplo 1,2-dimetoxietano); en la presencia de una base, tal como una base inorgánica (por ejemplo carbonato de sodio); y empleando un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0).

30

Esquema 1



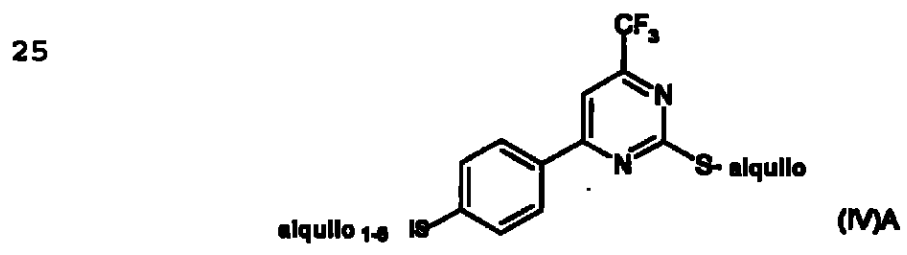
Convenientemente, la oxidación mostrada en el Esquema 1 se efectúa usando un compuesto monopersulfato, tal como peroximonosulfato de potasio (conocido como OxonaTM), y la reacción se lleva a cabo en un solvente, tal como un alcohol acuoso (por ejemplo, metanol acuoso), y entre -78°C y temperatura ambiente.

Con referencia al Esquema 1, la ciclización de
dionas de fórmula (VI) para dar las pirimidinas
correspondientes de fórmula (IV) se lleva a cabo
convenientemente empleando una sal de tioronio tal como
5 sulfato de 2-metil-2-tioseudourea y bajo reflujo.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica,
que ciertos de los procedimientos descritos en el Esquema 1a
para la preparación de compuestos de fórmula (I) o
10 intermediarios de estos, no pueden ser aplicables a algunos
de los posibles substituyentes.

Se apreciará a demás, por aquellos expertos en la
técnica, que puede ser necesario o deseable, llevar a cabo
15 las transformaciones descritas en el Esquema 1 en un
diferente orden de aquel descrito, o modificar una o más de
las transformaciones para proporcionar el compuesto deseado
de fórmula (I).

20 En una variación del Esquema 1, (Esquema 1A) los
compuesto de fórmula (III) en donde R³ es alquiloC₁₋₆, pueden
ser preparados mediante la oxidación de un disulfuro de
fórmula (IV)A:

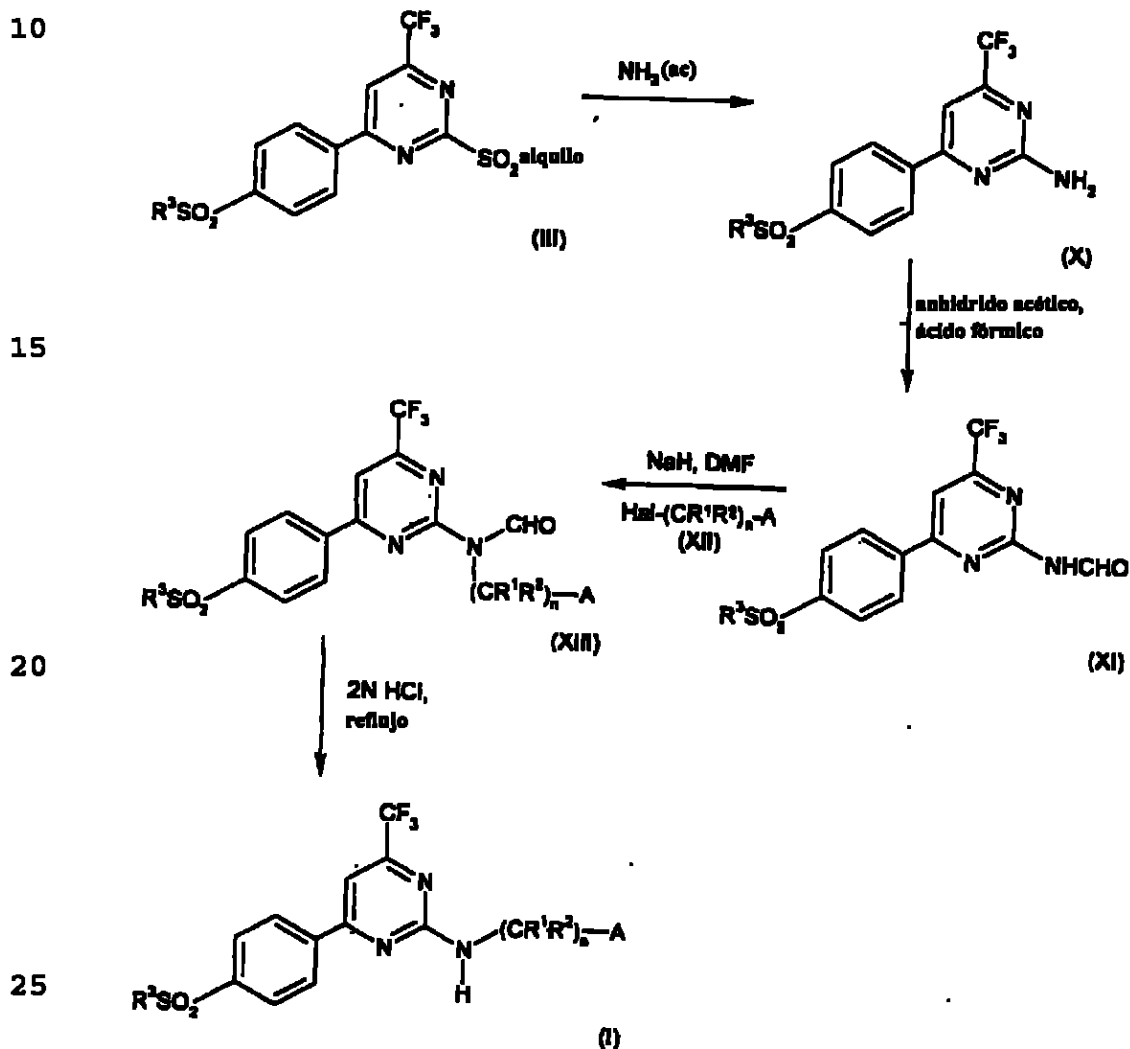


30 bajo condiciones de oxidación descritas aquí anteriormente.
Los disulfuros de fórmula (IV)A pueden ser preparados de
conformidad con los procedimientos generales del Esquema 1
mediante el empleo de derivados sulfuro en lugar de los

compuestos alquilsulfonilo correspondientes de fórmulas (VII) y (VIII).

En otra variación del esquema 1 (esquema 1B), los compuestos de fórmula (I) en donde R⁴ es H, pueden ser preparados a partir del derivado formamilo correspondiente, como se ilustra abajo.

Esquema 1B



Se apreciará por aquellos expertos en la técnica, que los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados mediante la interconversión, utilizando otros compuestos de fórmula (I) como precursores. Las interconversiones adecuadas, tal como alquilaciones, son bien conocidas por aquellos expertos

en la técnica y se describen en muchos textos de química orgánica estándares tal como "Advanced Organic Chemistry" por Jerry March, cuarta edición (Wiley 1982), incorporada aquí para referencia. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I),
5 en donde R^4 es alquilo C_{1-6} , pueden ser preparados por la alquilación del compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R^4 es H.

La acilación de compuestos de fórmula (I) en donde
10 R^3 es NH_2 , para proporcionar los derivados de bencensulfonamida acilados correspondientes, puede llevarse a cabo por medios convencionales, por ejemplo, empleando agentes convencionales de acilación, tal como aquellos descritos en "Advanced Organic Chemistry", pp. 417-424.

15

Como se apreciará por aquellos expertos en la técnica, puede ser necesario o deseable a cualquier estado en la síntesis de compuestos de fórmula (I), proteger uno o más grupos sensitivos en las moléculas, así como prevenir
20 reacciones laterales indeseables. Los grupos protectores usados en la preparación de compuestos de fórmula (I) pueden ser usados de una manera convencional. Véase por ejemplo, aquellos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" por Theodora W. Green y Peter G M Wutus, segunda
25 edición, (John Wiley and Sons, 1991), incorporada aquí para referencia, el cual describe también, métodos para la remoción de tales grupos.

Las aminas de fórmulas (II) son ya sea, compuestos
30 conocidos o pueden ser preparados por métodos de literatura, tales como aquellos descritos en "Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations"

por Richard Larock (VCH, 1989), incorporada aquí por referencia.

Las sales de tioronio de fórmula (V) son ya sea,
5 compuestos conocidos o pueden ser preparados por métodos de literatura, tal como aquellos descritos en A H Owens et al, Eur J Med Chem, 1988, 23(3), 295-300, incorporados aquí por referencia.

10 Las acetofenonas de fórmula (VII) son ya sea, compuestos conocidos o pueden ser preparados por química convencional.

Los ácidos borónicos de fórmula (VII) o derivados
15 del mismo, son ya sea, compuestos conocidos o pueden ser preparados por métodos de literatura, tal como aquellos descritos en la Publicación EPA No. 533268; o R Muiyaura et al, J Org Chem, 1995, 60, 7508-7510; cada uno incorporado aquí por referencia.

20

Las 4-halo-6-trifluorometilpirimidinas de fórmula (IX) son ya sea, compuestos conocidos o pueden ser preparados por métodos de literatura, tal como aquellos descritos en la Patente Japonesa No. 42014952 (Chem Abs ref CAN 68:105224),
25 incorporado aquí para referencia.

Los haluros de alquilo de fórmula (XII) son ya sea, compuestos conocidos o pueden ser preparados por química convencional.

30

Ciertos intermediarios descritos anteriormente, son compuestos nuevos, y se entiende que todos los intermediarios nuevos aquí, forman aspectos adicionales de la invención. Los

compuestos de las fórmulas (III) y (IV) son intermediarios claves y representan un aspecto particular de la presente invención.

5 Convenientemente, los compuestos de la invención son aislados después del levantamiento en la forma de la base libre. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, pueden ser preparadas usando medios convencionales.

10

Los solvatos (por ejemplo hidratos) de un compuesto de la invención, se pueden formar durante el procedimiento de levantamiento de una de las etapas del proceso mencionado anteriormente.

15

Los intermediarios y los Ejemplos que siguen ilustran la invención pero no la limitan en forma alguna. Todas las temperaturas están en °C. La cromatografía instantánea en columna se llevó a cabo usando sílice Merck 20 9385. La cromatografía de Extracción de Fase Sólida (SPE) se llevó a cabo usando cartuchos Varian Mega Bond Elut (Si) (Anachem) bajo vacío 15 mmHg de elución del gradiente de detención. La cromatografía de capa delgada (Tlc) se llevó a cabo en placas de sílice. Además de aquellas ya definidas, se 25 usaron las siguientes abreviaciones: Me, metilo; Ac, acilo; DMSO, dimetildulfóxido; TFA, ácido trifluoroacético; DME, dimetoxietano; THF, tetrahydrofurano, DCM, diclorometano; y MTBE, éter t-butilmetílico.

30

Intermediario 1

4,4,4-Trifluoro-1-[4-(metiltio)fenil]butan-1,3-diona

A una solución de trifluoroacetato de etilo (7.95 ml, 1.1 eq) en MTBE (125 ml) se agregó gota a gota metóxido de sodio al 25% en metanol (16 ml, 1.2 eq). Se agregó en forma de gotas 4-metiltioacetofenona (Aldrich, 10 g, 0.06 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó cuidadosamente 2N de ácido clorhídrico (40 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄) para dar un sólido naranja. El sólido naranja se recristalizó de isopropanol caliente para dar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo (11.25 g, al 71%).

MH-261

Intermediario 2

2-(Metiltio)-4-[4-(metiltio)fenil]-6-(trifluoro-
15 metil)pirimidina

A una mezcla de 4,4,4-trifluoro-1-[4-(metiltio)fenil]butan-1,3-diona (5 g) y sulfato de 2-metil-2-tioseudourea (5.1 g, 0.98 eq) en ácido acético (100 ml) se agregó acetato de sodio (3 g, 2 eq) y se calentó bajo reflujo por 8 horas. La mezcla se concentró in vacuo y se agregó agua (100 ml) para dar un sólido, el cual se aisló por filtración para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (5.8 g, cuantitativo).

MH+ 317)

25

Intermediario 3

2-(Metiltio)-4-[4-(metiltio)fenil]-6-(trifluoro-
30 metil)pirimidina

Una mezcla de 4-cloro-2-metiltio-6-(trifluorometil)pirimidina (ButtPark Ltd, 2.86 g, 14.55 mmol), ácido 4-(metiltio)fenilborónico (Aldrich, 2.83 g, 1.1 eq), paladio de tetraquistrifenilfosfina (0) (0.2 g) y

carbonato de sodio (4.04 g, 2.6 eq) en DME (200 ml) y agua (100 ml) se calentó bajo reflujo con agitación bajo N₂ por 24 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y la mezcla resultante se dividió entre acetato de etilo y agua.

- 5 La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo* a un sólido morado. La purificación por cromatografía en columna instantánea con ciclohexano:acetato de etilo como (6:1) como eluyente dio el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo (3.86 g, al 84%).

MH+ 317

TLC SiO₂ ciclohexano:acetato de etilo (3:1) Rf 0.75 uv₂₅₄

15 Intermediario 4

2-(Metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina

- A una solución de 2-(metiltio)-4-[4-(metiltio)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (5.78 g) en MeOH (500 ml) se agregó una solución de OXONE™ (Aldrich, 56.23 g, 5 eq) en agua (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró *in vacuo* y el residuo se dividió entre agua y acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se secaron y se concentraron *in vacuo* a un sólido blancuzco el cual se trituró con isopropanol caliente para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5.6 g, al 80%).

MH+ 381

Tlc SiO₂ Acetato de etilo:ciclohexano (1:1) Rf 0.45

Intermediario 54-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluoro-metil)pirimidin-2-
amina

Una solución de 2-(metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (2 g, 5.258 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se trató con 0.880 amoníaco (6 ml) en forma de gotas. La mezcla resultante entonces se agitó a 20°C por 18 horas. Esto dio el compuesto del título como un precipitado incoloro, el cual se colectó por filtración y se secó (1.53 g).

MH=316

Intermediario 64-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-ilformamida

Una mezcla de ácido fórmico (7 ml) y anhídrido acético (2 ml) se agitó a 20°C por 1 hora. Se agregó entonces 4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (0.5 g, 1.576 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente por 18 horas. Esto dio el compuesto del título como un precipitado incoloro, el cual se colectó por filtración y se secó (0.32 g).

MH+=346

25

Intermediario 7(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil[4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]formamida

A una solución agitada de 4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-ilformamida (0.5 g, 1.54 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) bajo N₂ se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 0.16 g). La mezcla se agitó por 30 minutos, se agregó

clorhidrato de 4-(clorometil)-5-1H-imidazol, (0.283g) y la
agitación se continuó entonces a temperatura ambiente por 18
horas. La mezcla se dividió entonces entre agua y acetato de
etilo. Los extractos se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El
5 residuo se trituroó entonces con éter dietílico dando el
compuesto del título crudo como un sólido amarillo pálido
(0.27 g).

MH+ = 440.

10 Ejemplo 1

4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(piridin-4-ilmetil)-6- ✓
(trifluorometil)pirimidin-2-amina

A una solución agitada de 2-(metilsulfonil)-4-[4-
(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (0.10 g,
15 0.26 mmol) en MeCN (4 ml) se agregó 4-(aminometil)-piridina
(0.14 ml, 5 eq), y la solución resultante se calentó bajo
reflujo por 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se
concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía SPE usando
cloroformo, éter dietílico, acetato de etilo, acetona y
20 metanol como las series eleutrópicas de solventes. La
concentración *in vacuo* de las fracciones combinadas que
contienen el producto puro dio el compuesto del título como
un sólido incoloro (0.061 g, 57%).

MH + 409.

25

Ejemplo 2

4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(piridin-3-ilmetil)-6- ✓
(trifluorometil)pirimidin-2-amina

A una solución agitada de 2-(metilsulfonil)-4-[4-
30 (metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (0.10 g,
0.26 mmol) en MeCN (3 ml) se agregó 3-(aminometil)-piridina
(169 mg, 6 eq) y la solución resultante se calentó bajo
reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se

concentró *in vacuo* y el aceite resultante se purificó por cromatografía SPE con cloroformo después con cloroformo:metanol (50:1) como eluyente. Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (100 mg, 93%).

5 MH+ 409.

Ejemplo 3

4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(piridin-2-ilmetil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

10 A una solución agitada de 2-(metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (0.10 g, 0.26 mmol) en MeCN (4 ml) se agregó 2-(aminometil)-piridina (0.14, 5eq) y la solución resultante se calentó bajo reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía SPE usando cloroformo, éter dietílico, acetato de etilo, acetona y metanol como las series elutrópicas de solventes. La concentración *in vacuo* de las fracciones combinadas que contienen el producto puro dio el compuesto del título como un sólido incoloro (0.086g, 15 80%).
20 MH+ 409.

Ejemplo 4

4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-2-pirimidinamina

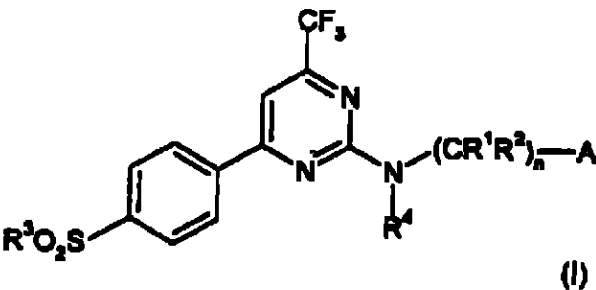
25 A una solución agitada de 2-(metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (0.10 g, 0.26 mmol) en MeCN (4 ml) se agregó bencilamina (5 eq) y la solución resultante se calentó bajo reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía SPE con ciclohexano:acetato de etilo (3:1). La concentración *in vacuo* de las fracciones

combinadas que contienen el producto puro dio el compuesto del titulo como un sólido blanco (0.090 g, 80%).
MH+ 407.

5 Los Ejemplos de la Tabla 1 se prepararon de la manera descrita para los Ejemplos 1 a 4

Tabla 1

10



15

20

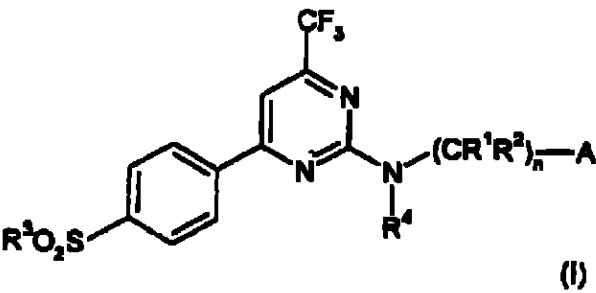
25

30

Ex	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	MS
5	1	(1 <i>R</i>)-CH ₃	H	CH ₃	H	Fenilo	MH+ 422
6	1	(1 <i>S</i>)-CH ₃	H	CH ₃	H	Fenilo	MH+ 422
7	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Fenilo	MH+ 436
8	1	H	H	CH ₃	H	3-metoxifenilo	No ión
9	1	H	H	CH ₃	H	4-metoxifenilo	MH+ 438
10	1	H	H	CH ₃	H	4-trifluorometoxifenilo	MH+ 492
11	1	H	H	CH ₃	H	3,4-difluorofenilo	MH+ 444
12	1	H	H	CH ₃	H	4-trifluorometilfenilo	MH+ 476
13	1		H	CH ₃	H	4-metilfenilo	MH+ 422
14	1	H	H	CH ₃	H	3-fluorofenilo	MH+ 426
15	1	H	H	CH ₃	H	4-fluorofenilo	MH+ 426
16	1	H	H	CH ₃	H	3,5-difluorofenilo	MH+ 444
17	1	H	H	CH ₃	H	2,5-difluorofenilo	MH+ 444
18	1	H	H	CH ₃	H	2,6-difluorofenilo	MH+ 444
19	1	H	H	CH ₃	H	2,4-difluorofenilo	MH+ 444
20	1	H	H	CH ₃	H	4-difluorometoxifenilo	MH+ 472
21	1	H	H	CH ₃	H	3-metilfenilo	MH+ 422

Tabla 1

5



10

Ex	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	MS
22	1	H	H	CH ₃	H	2-fluorofenilo	MH+ 426
23	1	H	H	CH ₃	H	3-clorofenilo	MH+ 442
24	2	H	H	CH ₃	H	2-piridilo	MH+ 423
25	1	H	H	CH ₃	H	2-furilo	MH+ 398
26	1	H	H	CH ₃	CH ₃	Fenilo	MH+ 422
27	3	H	H	CH ₃	H	Fenilo	MH+ 426
28	1	H	H	CH ₃	H	5-metil-2-tienilo	MH+ 428
29	1	H	H	CH ₃	H	4-metil-2-tiazolilo	MH+ 429

15

20

Ejemplo 30

N-(4-metoxibencil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-
(trifluorometil)pirimidin-2-amina

25

Una solución agitada de 2-(metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (1g, 2.629 mmol) en N-metilpirrolidona (10 ml) se trató con 4-metoxibencilamina (0.69 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y después se diluyó con agua (50 ml).

30 Esto dio un sólido crema el cual se trituroó con éter dietílico dando el compuesto del título como un sólido incoloro (0.98 g).

MH+ = 438.

Ejemplo 31

N-(4-fluorobencil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-

5 (trifluorometil)pirimidin-2-amina

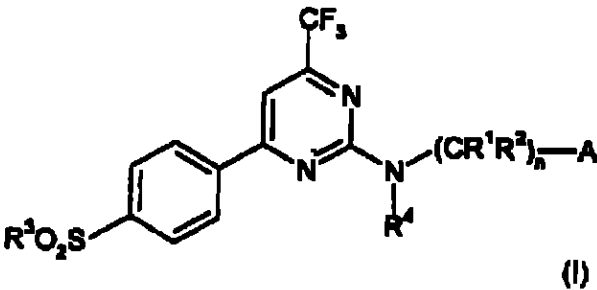
Una solución agitada de 2-(metilsulfonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidina (1g, 2.629 mmol) en N-metilpirrolidona (10 ml) se trató con 4-fluorobencilamina (0.60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y después se diluyó con agua (50 ml). Esto dio el compuesto del título como un sólido incoloro el cual se colectó por filtración y se secó (0.72 g).

MH+ = 426.

15 Los ejemplos de la Tabla 2 se prepararon en una manera descrita por los Ejemplos 30 y 31.

Tabla 2

20



25

30

Ex	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	MS
32	1	H	H	CH ₃	H	1,5-dimetil-2-propilo	MH+ 425
33	1	H	H	CH ₃	H	3-metil-2-tienilo	MH+ 428
34	1	H	H	CH ₃	H	3-tienilo	MH+ 414
35	1	H	H	CH ₃	H	5-metil-2-furanilo	MH+ 412
36	1	H	H	CH ₃	CH ₃	6-metil-2-piridilo	MH+ 423

Ejemplo 37

N-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

Una solución del (5-metil-1H-imidazol-4-il)metil[4-
5 [4-(metilsulfonyl)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]formamida (0.27 g, 0.615 mmol) en etanol (10 ml) y ácido clorhídrico 2N (10 ml) se lavó bajo reflujo por 2 horas. Los solventes entonces se evaporaron y el residuo se basificó con 0.880 amoniaco y se extrajo con DCM. La fase orgánica seca se
10 evaporó en gel de sílice y esta mezcla se purificó en un cartucho SPE de gel de sílice. La elución con DCM:etanol:0.880 amoniaco, 91:8:1 dio el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro (0.14 g).

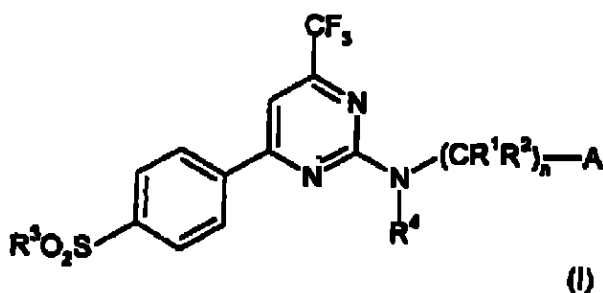
MH+ = 412

15

El ejemplo de la Tabla 3 se preparó de una manera descrita por el Ejemplo 37.

20 Tabla 3

25



30

Ex	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	MS
38	1	H	H	CH ₃	H	5-metil-4-(1H)-imidazolilo	MH+ 412
39	1	H	H	CH ₃	H	5-metil-3-isoxazolilo	MH+ 413
40	1	H	H	CH ₃	H	2-fluoro-4-piridilo	MH+ 455

Ejemplo 41 - Tabletas

	a)	Compuesto de la invención	5.0mg
5		Lactosa	95.0mg
		Celulosa microcristalina	90.0mg
		Polivinilpirrolidona	
		Reticulada	8.0mg
		Estearato de magnesio	<u>2.0mg</u>
10		Peso de compresión	200.0mg

El compuesto de la invención, la celulosa microcristalina, lactosa y polivinilpirrolidona reticulada son tamizaron a través de un tamiz de 500 micrones y se combinaron en un mezclador adecuado. El estearato de magnesio se tamizó a través de un tamiz de 250 micrones y se combinó con la mezcla activa. La mezcla se comprimió en tabletas usando perforaciones adecuadas.

20

	b)	Compuesto de la invención	5.0mg
		Lactosa	165.0mg
		Fécula pregelatinizada	20.0mg
25		Polivinilpirrolidona	
		Reticulada	8.0mg
		Estearato de magnesio	<u>2.0mg</u>
		Peso de compresión	200.0mg

30

El compuesto de la invención, lactosa y fécula pregelatinizada, se mezclaron juntos y se granularon con agua. La masa húmeda se secó y se molió. El estearato de

magnesio y la polivinilpirrolidona reticulada se tamizaron a través de un tamiz de 250 micrones y se mezclaron con el gránulo. La mezcla resultante se comprimió usando perforaciones de tabletas adecuadas.

5

Ejemplo 42- Cápsulas

	a)	Compuesto de la invención	5.0mg
10		Lactosa	193.0mg
		Estearato de magnesio	<u>2.0mg</u>
		Peso lleno	200.0mg

El compuesto de la invención y la fécula pregelatinizada se tamizaron a través de un tamiz de malla de 500 micrones, se mezclaron juntos y se lubricaron con estearato de magnesio (en mallas a través de un tamiz de 250 micrones). La mezcla se llenó en cápsulas de gelatina dura de un tamaño adecuado.

20

	b)	Compuesto de la invención	5.0mg
		Lactosa	177.0mg
		Polivinilpirrolidona	8.0 mg
25		Polivinilpirrolidona	
		Reticulada	8.0mg
		Estearato de magnesio	<u>2.0mg</u>
		Peso lleno	200.0mg

30

El compuesto de la invención y la lactosa se mezclaron juntos y se granularon con una solución de polivinilpirrolidona. La masa húmeda se secó y se molió. El

estearato de magnesio y la polivinilpirrolidona se tamizaron a través de un tamiz de 250 micrones y se mezclaron con los gránulos. La mezcla resultante se llenó en cápsulas de gelatina dura de un tamaño adecuado.

5

Ejemplo 43 - Suspensión

	a)	Compuesto de la invención	5.0mg
10		Hidroxipropilmetilcelulosa	45.0mg
		Hidroxibenzoato de propilo	1.5mg
		Hidroxibenzoato de butilo	0.75mg
		Sacarina de sodio	5.0mg
		Solución de sorbitol	1.0mg
15		Amortiguadores adecuados	cs
		Saborizantes adecuados	cs
		Agua purificada para	10.0ml

20 La hidroxipropilmetilcelulosa se dispersó en una porción de agua purificada caliente junto con los hidroxibenzoatos y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. La sacarina, sabor a sodio y solución se sorbitol se agregaron a la solución en volumen. El compuesto de la
25 invención se disolvió en una porción de agua restante y se agregó a la solución en volumen. Los amortiguadores adecuados pueden ser agregados para el control del pH en la región de estabilidad máxima. La solución se elaboró hasta volumen, se filtró y se llenó en contenedores adecuados.

30

Ejemplo 44 - Formulación para inyección

	% p/v
Compuesto de la invención	1.00
Agua para inyecciones B.P a	100.00

5 El cloruro de sodio puede ser agregado para ajustar la tonicidad de la solución y el pH puede ser ajustado a aquel de estabilidad máxima y/o para facilitar la solución del compuesto de la invención usando ácido diluto o álcali o por la adición de sales amortiguadoras adecuadas. Los
10 solubilizadores, tales como cosolventes, pueden también ser agregados para facilitar la solución del compuesto de la invención. Los antioxidantes y sales quelantes de metales pueden también ser incluidas. La solución se clarificó, se elaboró hasta un volumen final con agua y el pH es remedido y
15 ajustado si es necesario para proporcionar 10 mg/ml del compuesto de fórmula (I).

La solución puede ser envasada por inyección, por ejemplo por el llenado y sellado en ampollitas, frascos o
20 jeringas. Las ampollitas, frascos o jeringas pueden ser llenadas asépticamente (por ejemplo, la solución puede ser esterilizada por filtración y llenada en ampollitas estériles bajo condiciones asépticas) y/o esterilizadas terminalmente (por ejemplo, por el calentamiento en una autoclave usando
25 uno de los ciclos aceptables). La solución puede empacarse bajo una atmósfera inerte de nitrógeno.

Preferiblemente, la solución se llena en ampollitas, se sella por fusión del vidrio y se esteriliza
30 terminalmente.

Las formulaciones estériles además, se preparan de una manera similar conteniendo 0.5, 2.0 y 5% en p/v del

compuesto de la invención, para proporcionar respectivamente 5, 20 y 50 mg/ml del compuesto de la invención.

5 Datos Biológicos

La actividad inhibitoria contra el COX-1 y COX-2 humano, se ensayó en células COS, las cuales han sido establemente transfectadas con ADNc para COX-1 humano y COX-2 humano. 24 horas antes del experimento, las células COS se transfirieron de los matraces de 175cm² en los cuales se hicieron crecer, a placas de cultivo celular de 24 pozos, usando el siguiente procedimiento. El medio de incubación (medio de águila modificado Dulbecco (DMEM) suplementado con suero de bovino fetal inactivado por calor (10% v/v), penicilina (100 IU/ml), estreptomycin (100 µg/ml) y geneticina (600 µg/ml)) se removió de un matraz de células confluentes (1 matraz a confluencia contiene aproximadamente 1x10⁷ células). 10 ml de salina amortiguada de fosfato (PBS) se agregó al matraz para lavar las células. Habiendo descargado el PBS, las células entonces se incubaron con 10 ml de tripsina por 20 segundos, después de lo cual la tripsina se removió y el matraz se colocó en un incubador (37°C) por 1-2 minutos, hasta que las células llegaron a separarse del matraz. El matraz se removió entonces del incubador, y las células se resuspendieron en 10 ml del medio de incubación fresco. Los contenidos del matraz se transfirieron a un contenedor estéril de 250 ml y el volumen del medio de incubación subsecuentemente se elaboró hasta 100 ml. 1 ml de la suspensión celular se pipeteó en cada pozo de las placas de cultivo celular de 4x24 pozos. Las placas entonces se colocaron en un incubador (37°C, 95% aire/5% CO₂) durante la noche. Si más de 1 matraz de células se requieren,

las células de los frascos individuales se combinan antes de ser depositadas en las placas de 24-pozos.

Después de la incubación durante la noche, el medio de incubación se removi6 completamente de las placas de cultivo de 24 pozos y se reemplaz6 con 250 µl de medio DMEM fresco (37°C). Los compuestos de prueba se elaboraron hasta 250x de la concentración de prueba requerida en DMSO y se agregaron a las células en un volumen de 1 µl. Las placas entonces se mezclaron uniformemente por revoltura y después se colocaron en un incubador por 1 hora (37°C, 95% aire/5% CO₂). Después del periodo de incubación, se agregó 10 µl de ácido araquidónico (750 µM) a cada pozo, para dar una concentración final de ácido araquidónico de 30 µM. Las placas entonces se incubaron por unos 15 minutos adicionales, después de lo cual, el medio de incubación se removi6 de cada pozo de las placas y se almacen6 a -20°C, previo a la determinación de los niveles de prostaglandina E₂ (PEG₂) usando el inmunoensayo de enzima. La potencia inhibidora del compuesto de prueba se expres6 como un valor IC₅₀, el cual es definido como la concentración del compuesto requerido para inhibir la liberación de PEG₂ de las células al 50%. La proporción de selectividad de inhibición de COX-1 contra COX-2 se calcul6 mediante la comparación respectiva de los valores IC₅₀.

Los siguientes valores IC₅₀ para la inhibición de COX-2 y COX-1 se obtuvieron por los compuestos de la invención:

5

10

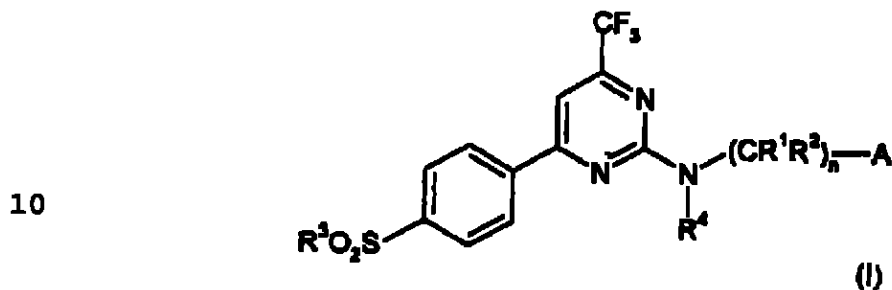
15

20

Ejemplo No.	COX-2:IC ₅₀ (nM)	COX-1:IC ₅₀ (nM)
1	1.3	>100,000
2	10.8	>100,000
3	2.5	>100,000
4	0.25	>100,000
9, 30	34	>100,000
15, 31	0.28	>100,000

REIVINDICACIONES

5 1. Compuestos de fórmula (I)



15 y derivados del mismo, farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente de H, ó alquilo de C_{1-6} ;

R^3 es alquilo C_{1-6} o NH_2 .

20 R^4 es H o alquilo C_{1-6} ;

A es un arilo de 5 o 6 elementos, o un arilo de 5 o 6 elementos substituido por uno o más de R^5 ;

R^5 es halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} substituido por uno o más de F, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} substituido por uno o más de

25 F, SO_2NH_2 o SO_2 alquilo C_{1-6} ; y

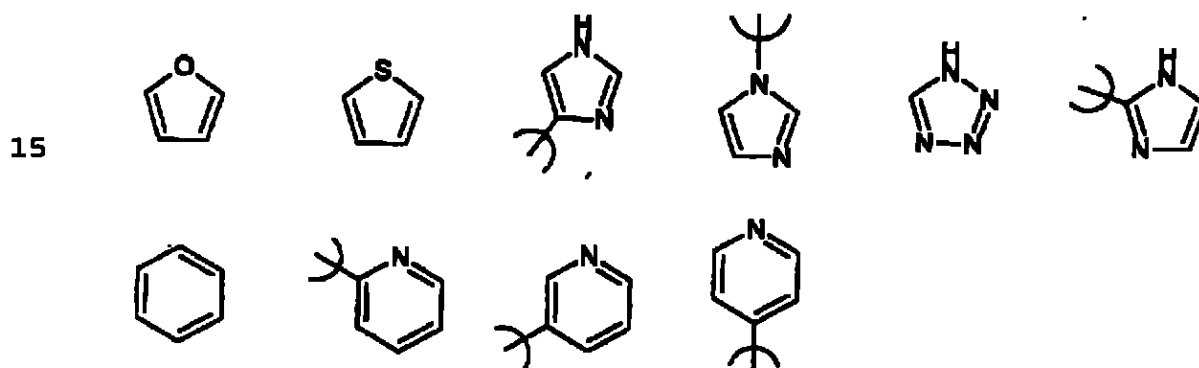
n es 1 a 4.

2. Compuestos como se reivindican en la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 son
30 independientemente seleccionados de H y metilo.

3. Compuestos como se reivindican en la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} , (por ejemplo, metilo).

5 4. Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R^4 es H o alquilo C_{1-3} , tal como metilo.

10 5. Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque A se selecciona de

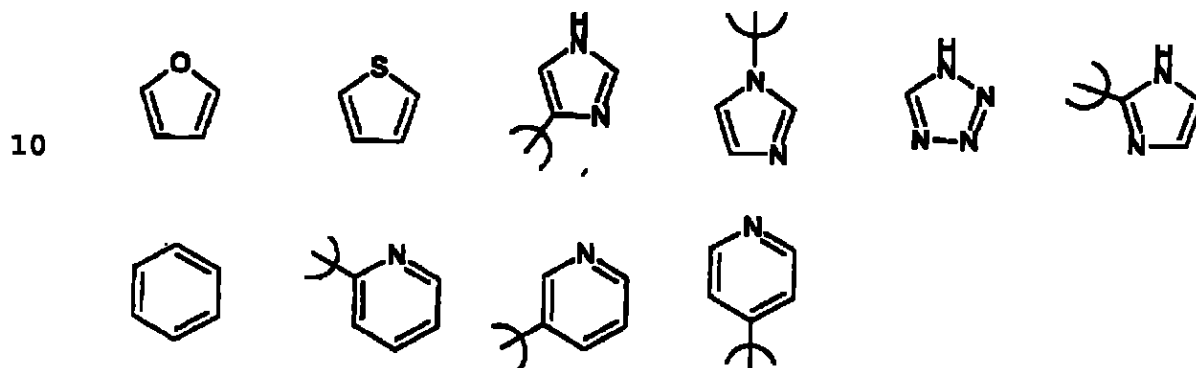


20 y A es sustituido o no sustituido por uno o dos de R^5 (por ejemplo, uno de R^5).

25 6. Compuestos como se reivindican en las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque R^5 es halógeno (por ejemplo F), alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo), alquilo C_{1-3} sustituido por uno a tres F (por ejemplo CF_3), alcoxi C_{1-3} (por ejemplo metoxi), alcoxi C_{1-3} sustituido por uno a tres F (por ejemplo, $OCHF_2$ o OCF_3) o $SONH_2$.

30 7. Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque n es 1 a 3 (por ejemplo, 1).

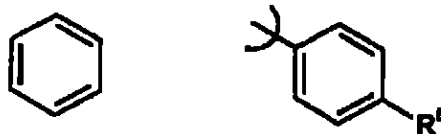
8. Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque R^1 y R^2 son independientemente seleccionados de H o metilo; R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo); R^4 es H o alquilo C_{1-3} tal como metilo; A se selecciona de



15 y es substituido o no substituido por uno o dos de R^5 (por ejemplo uno de R^5); R^5 es halógeno (por ejemplo F), alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo), alquilo C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo CF_3), alcoxi C_{1-3} (por ejemplo metoxi), alcoxi C_{1-3} substituido por uno a tres F (por ejemplo, $OCHF_2$ o OCF_3), ó
20 $SONH_2$; y n es 1 a 3 (por ejemplo, 1).

9. Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque A se selecciona de

25



30

10. Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizados porque R^5 es halógeno (por ejemplo F) o alcoxi C_{1-6} , tal como alcoxi C_{1-3} (por ejemplo metoxi).

11. Compuestos como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque R^1 y R^2 son ambos H.

5

12.

4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(piridin-4-ilmetil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina; ✓

10

4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(piridin-3-ilmetil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina; ✓

4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(piridin-2-ilmetil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina; ✓

15

4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-2-pirimidinamina; ✓

N-(4-metoxibencil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina; ✓

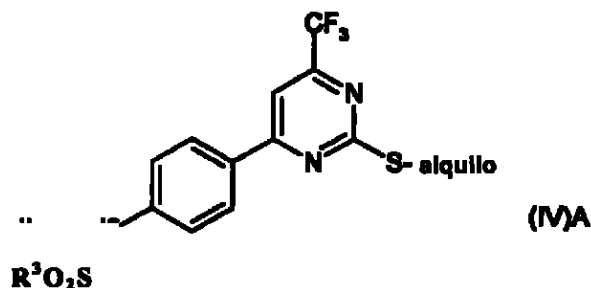
N-(4-fluorobencil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina; ✓

20

y [?] derivados del mismo, farmacéuticamente aceptables.

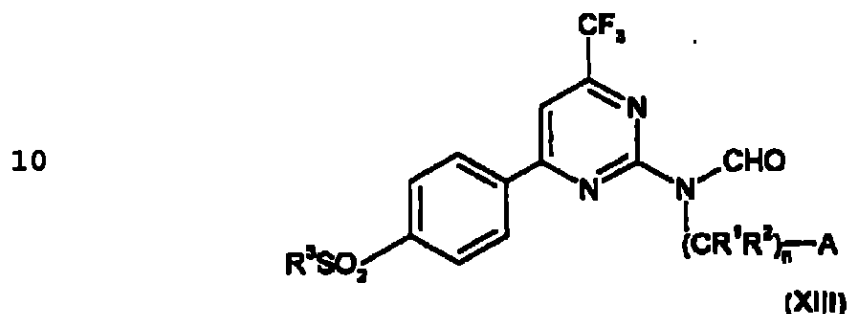
13. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) y derivados del mismo farmacéuticamente aceptables como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque comprende:

(A) hacer reaccionar una amina $HNR^4(CR^1R^2)_n-A$ de fórmula (II) o un derivado protegido del mismo con un compuesto de fórmula (III)



o un derivado protegido del mismo; o

(B) hacer reaccionar un haluro de alquilo Hal-
5 $(CR^1R^2)_n-A$ de fórmula (XII) o un derivado protegido del mismo
con un compuesto de fórmula (XIII)



o un derivado protegido del mismo, o

15

(C), interconversión de un compuesto de fórmula (I)
con otro compuesto de fórmula (I); o

(D), desprotección de un derivado protegido de un
compuesto de fórmula (I); y

20

opcionalmente convertir los compuestos de fórmula
(I) preparados por uno cualquiera de los procesos (A) a (C)
en derivados del mismo farmacéuticamente aceptables.

25

14. Una composición farmacéutica caracterizada
porque comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado
del mismo farmacéuticamente aceptable como se define en una
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en una mezcla con
uno o más portadores o excipientes fisiológicamente
30 aceptables.

15. Un compuesto de fórmula (I) o un derivado
farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en medicina veterinaria o humana.

16. Un método de tratamiento de un sujeto humano o animal que padece de una condición la cual es mediada por COX-2, caracterizado porque comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

10

17. Un método de tratamiento de un sujeto animal o humano que padece de un padecimiento? inflamatorio, caracterizado porque el método comprende la administración a dicho sujeto, de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

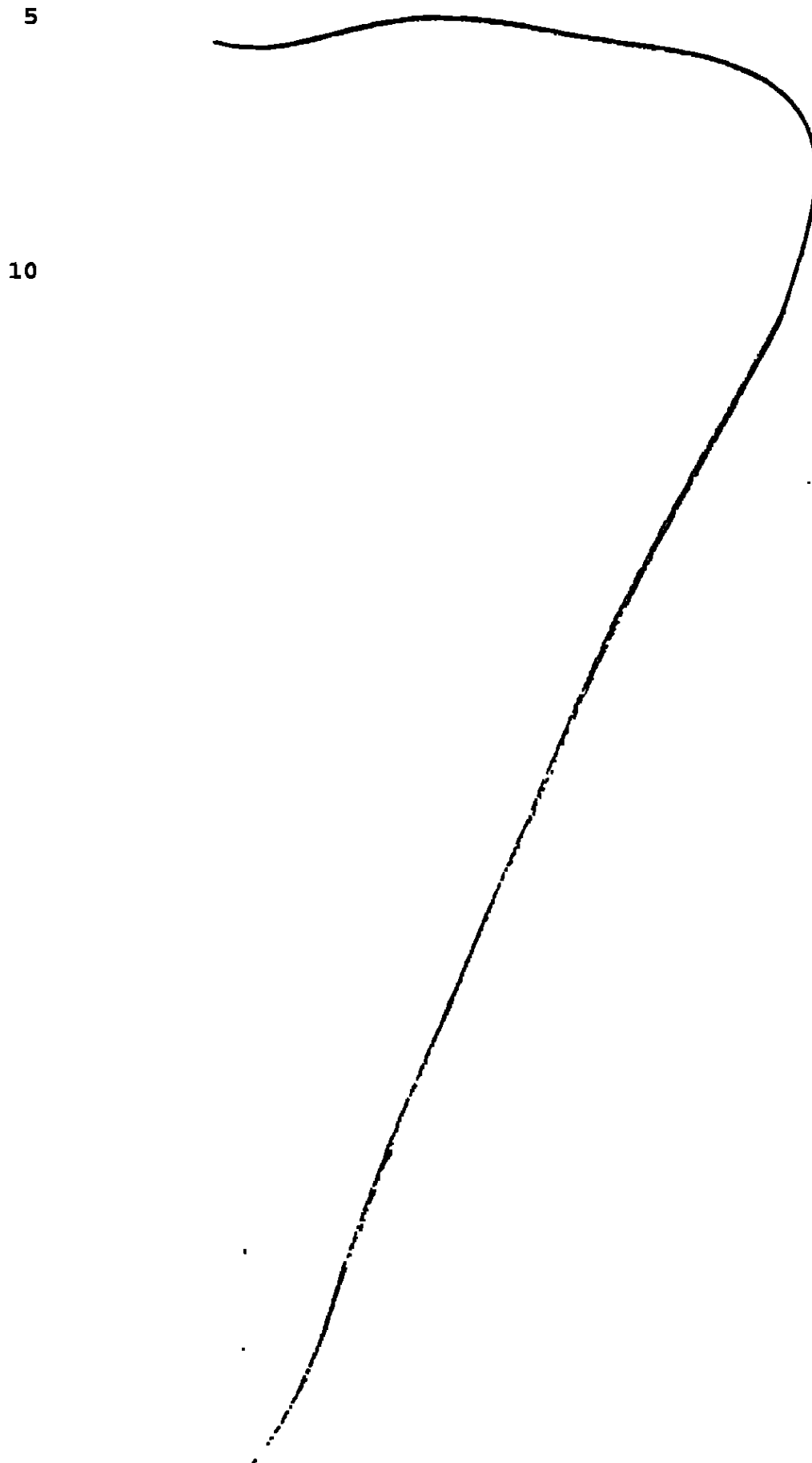
18. El uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la manufactura de un agente terapéutico para el tratamiento de una condición la cual es mediada por COX-2.

19. El uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la manufactura de un agente terapéutico para el tratamiento de una alteración inflamatoria.

30

20. Un compuesto de fórmula (I) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable como se define en una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de una condición la cual es mediada por COX-2.



REQUISITOS MINIMOS PARA ADM:

Fecha (ORD): 2001-02-09 16:19:53

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

RC SS 58

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-9823

Fecha: 29 de Marzo del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de julio de 1992,
del folio 68007 al folio 68011 del
libro de Protocolo N° 224, obra el
documento N° 13957 conferido por
GLAXO GROUP LIMITED

domiciliado(a) en Greenford,
Middlesex - GRAN BRETAÑA

al doctor JOSE LLORED A CAMACHO y/o
ALFONSO LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO
LLORED A.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



59
56

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

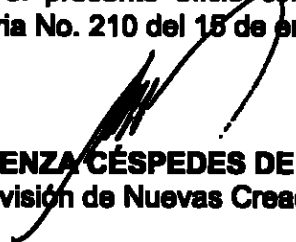
REFERENCIA:	Radicación No.	01-9823
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1010
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 ABR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió, un certificado de la fecha de presentación y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia