

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-85802

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

ANINAS DE FENILPIRIMIDINA COMO INHIBIDORES IGE.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/505

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG.

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

SEPTIEMBRE 1, 2004

QF

(SS)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04055802 00000000 Folios: 03
Fecha (RAD): 2004-09-01 16:30:01
Trámite : 011 PCT PATENT 375 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS RELACIONES

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**
Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056
Basilea, Suiza
Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.
Lugar de Constitución : Suiza
Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: jm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/00973 Fecha Enero 31, 2003
Publicación Internacional No WO 03/063871 A1 Fecha Agosto 7, 2003

6 TÍTULO (54) AMINAS DE FENILPIRIMIDINA COMO INHIBIDORES IGE.

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/505

8 Prioridad

(33) País de Origen
REINO UNIDO
REINO UNIDO

(32) Fecha
Febrero 1, 2002
Septiembre 20, 2002

(31) Número de Solicitud
0202381.0
0221953.3

SI ☒ NO

9 Comprobante de pago No. 04 - 68.405 **Fecha** Agosto 30, 2004

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398

Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 17.398**

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante

Declaraciones

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA

De ser el caso copia de 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

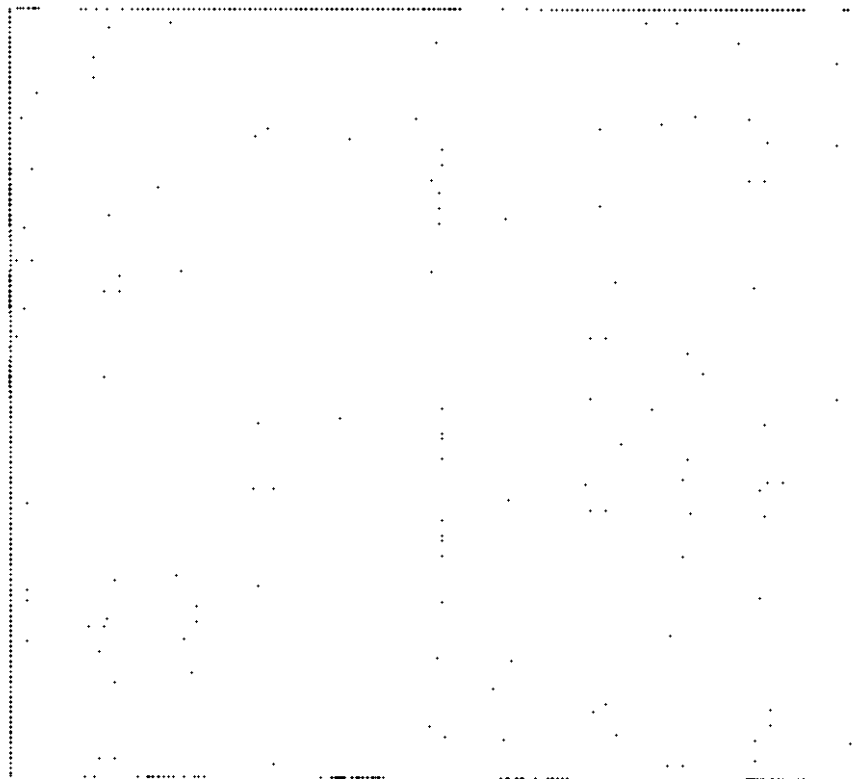
Arte final 12 X 12.

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

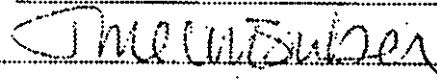
Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779 452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2694/PCT

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 94085802 00000000 Folios: 83
Fecha (AND): 2004-09-01 16:30:01
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 68,405
FECHA : AGOSTO 30 DE 2004

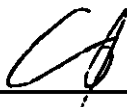
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
FERNAN URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8781267	30/08/2004	2,747,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada " **AMINAS DE
FENILPRIMIDINA COMO INHIBIDORES
IGE**".

Clase: A61K 31/505


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

ANEXOS

INVENTORES

1.)

BULUSU, Murty

(Hochbergstrasse 38, A-2380 Perchtoldsdorf, Austria);

2.)

ETTMAYER, Peter

(Schillerpromenade 7/13, A-1230 Wien, Austria);

 3.)

WEIGAND, Klaus

(Einsiedeleigasse 16/4, A-1130 Wien, Austria);

4.)

WOISETSCHLÄGER, Max

(Balthasar-Krauss-Gasse 44/3, A-2380 Perchtoldsdorf, Austria).

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

PHENYLPYRIMIDINE AMINES AS IGE INHIBITORS

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

15 June 2004



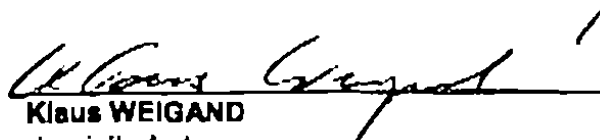
Murty BULUSU
domiciled at
Hochbergstrasse 38, 2380 Perchtoldsdorf,
Austria

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



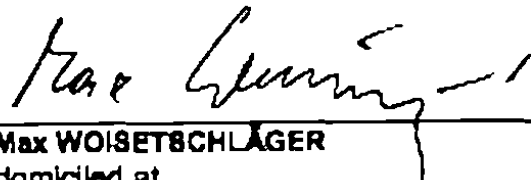
Peter ETTMAYER
domiciled at
Schillerpromenade 7/13, 1230 Wien, Austria

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Klaus WEIGAND
domiciled at
Einsiedeleigasse 18/4, 1130 Wien, Austria

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Max WOISETSCHLÄGER
domiciled at
Balthasar-Krauss-Gasse 44/3, 2380
Perchtoldsdorf, Austria

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Murty Bulusu**, Indian citizen, residing in Perchtoldsdorf, Austria; **Mr. Peter Ettmayer**, Austrian citizen, residing in Vienna, Austria; **Mr. Klaus Weigand**, German citizen, residing in Vienna, Austria; **Mr. Max Wolsetschläger**, Austrian citizen, residing in Perchtoldsdorf, Austria.

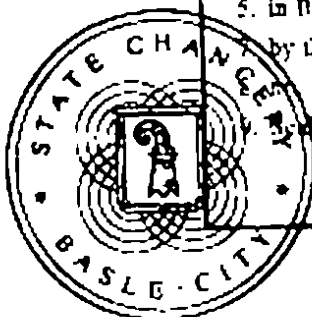
The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 22nd (twenty-second) day of June 2004 (two thousand and four).

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr.: 568/2004



OFFICIAL AUTHENTICATION (Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz / Svizzera)	
This official document	
2. is signed by	<i>Dr. M. Staehelin</i>
3. in his/her function as	<i>Notar</i>
4. and certified by the seal of the	<i>Basel</i>
Certified	
5. in Basel (BYE)	6. on <i>23 Juni 2004</i>
by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
Stamp: <i>6462/02.27</i>	10. Signature: <i>Handwritten signature</i>

BOGOTA D.C. AGOSTO 08, 2004

TRADUCCIÓN OFICIAL CERTIFICACION Y APOSTILLA SUIZA -8489/327, EN
CESION POR MURTY BULUSU Y OTROS, A NOVARTIS AG.

(NOTA DE TRADUCCION): SE TRATA DEL DOCUMENTO CO CASO 4-32249/32651/NFI 8003, CESION POR MURTY BULUSU Y OTROS A NOVARTIS AG., EN IDIOMAS CASTELLANO E INGLES, CUYA CERTIFICACION NOTARIA Y APOSTILLA SE TRADUCEN COMO SIGUE:

CERTIFICACION

YO, EL SUSCRITO NOTARIO PUBLICO DE BASEL, SUIZA, CON EL PRESENTE CERTIFICO LA AUTENTICIDAD DE LAS FIRMAS DEL SR. MURTY BULUSU, CIUDADANO INDIO, RESIDENTE EN PERCHTOLODSORF, AUSTRIA; SR. PETER ETTMAYER, CIUDADANO AUSTRIACO, RESIDENTE EN VIENA, AUSTRIA, SR. KLAUS WEIGAND, CIUDADANO ALEMAN, RESIDENTE EN VIENA, AUSTRIA; SR. MAX WOISETSCHLAGER, CIUDADANO AUSTRIACO, RESIDENTE EN PERCHTOLODSORF, AUSTRIA.

LA AUTENTICIDAD DE LAS FIRMAS FUE ESTABLECIDA MEDIANTE COMPARACIÓN.

BASEL, JUNIO 22, (VEINTIDÓS) 2004. (DOS MIL CUATRO).

(HAY FIRMA)

DR. STAEHELIN

(HAY SELLO SECO ADHERIDO CON UN CORDÓN).

LEG. PROT. NR. 588/2004

APOSTILLE

(Convención de la Haya, Octubre 5, 1961)

1. PAIS: SUIZA



02. CONT. TRADUCCIÓN OFICIAL CERTIFICACION Y APOSTILLA SUIZA -6489/327, EN CESION
POR MURTY BULUSU Y OTROS, A NOVARTIS AG.

ESTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR DR. M. STAEHELIN

3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE NOTARIO PUBLICO

4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN BASEL

6. EL DIA JUNIO 23, 2004

7. POR JOHN E. McCORMAC, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY

8. NR. 6469 / 327

9. SELLO/ESTAMPILLA - CANCELLERIA DE ESTADO, CIUDAD DE BASEL

10. FIRMADO (HAY FIRMA) RUEDI EGGS.

CERTIFICADO DE AUTENTICIDAD: El suscrito Traductor e Interprete Oficial juramentado, con el presente
certifica que este es una traducción auténtica, verdadera, y precisa al idioma Castellano, del documento en
Ingles, anexo.

Fidel Murcia
FIDEL ANTONIO MURCIA MURCIA
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No. 488/94 Ministerio de Justicia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Fidel Murcia
54296
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DE ASESOR

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

AL 24 AGO 10 A 11:44

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

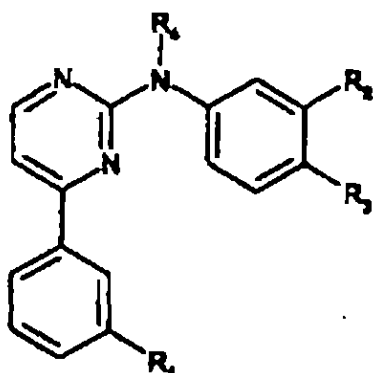
RESUMEN

Una amina, la cual se sustituye por pirimidina sustituida por fenilo; y fenilo; y un tercer sustituyente y su uso como una preparación farmacéutica.

AMINAS DE FENILPIRIMIDINA COMO INHIBIDORES IGE

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos, por ejemplo aminas sustituidas que tienen preparación farmacéutica, por ejemplo, actividad inhibidora de la síntesis de IgE.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula



en donde

10 R_1 es halógeno o halo(C₁₋₄)alquilo.

R_2 es hidrógeno o halo(C₁₋₄)alquilo.

R_3 es halógeno o halo(C₁₋₄)alquilo.

R_4 es hidrógeno, alquilo(C₁₋₆), hidroxí(C₁₋₆)alquilo o un grupo

de la fórmula

15 $-CO-R_5$,

$-CO-(CH_2)_m-OR_6$,

$-CO-CO-R_7$,

$-CO-CO-OR_8$,

$-CO-N(R_9R_{10})$,

- CO-(CH₂)_n-CO-R₁₁,
- CO-(CHR₁₅)-O-(CH₂)₆-CO-R₁₁,
- CO-(CH₂)₃-O-(CH₂)₄-O-(CH₂)₁-R₁₆,
- CO-O-(CH₂)₈-O-CO-R₁₇,
- 5 -CO-O-(CH₂)₅-N(R₁₃R₁₄)₁,
- CO-O-(CH₂)₁₂-NH-CO-CH(NH₂)-RO₂₀, o
- CO-O-(CH₂)_w-NH-CO-R₁₇, en donde

R₅ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₄), di(C₁₋₄)alquilamino, arilo o heterociclo que es un sistema
 10 de anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O u S,

R₆ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), arilo, alquilo(C₁₋₄) sustituido por heterociclo que es un sistema de anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos
 15 seleccionados de N, O o S, amino(C₁₋₈)alquilo, (C₁₋₄)alquilamino(C₁₋₈)alquilo, di(C₁₋₄)alquilamino(C₁₋₈)alquilo, hidroxil(C₁₋₈)alquilo, hidroxil(C₁₋₄)alquilamino(C₁₋₈)alquilo o un residuo de aminoácido, por ejemplo, -CH₂-CH(NH₂)-COOH,

R₇ y R₈ independientemente entre sí son alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), arilo o heterociclo el cual es un sistema de anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos
 20 seleccionados de N, O, o S,

R₉ y R₁₀ independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo(C₁₋₄) o uno de R₉ y R₁₀ es hidrógeno y el otro es cicloalquilo(C₃₋₆),
 25 alquilo(C₁₋₄), arilo o heterociclo,

- 3 -

R_{11} es alquilo(C_{1-4}), $-OR_{12}$, $-NR_{12}R_{14}$, un aminoácido, un
alquiléster(C_{1-4}) del mismo o un di(C_{1-4})alquiléster del mismo,

R_{12} es hidrógeno o alquilo(C_{1-4}).

R_{13} y R_{14} Independientemente entre sí son hidrógeno,
5 alquilo(C_{1-4}), amino(C_{1-6})alquilo, (C_{1-4})alquilamino(C_{1-6})alquilo, di(C_{1-4})
alquilamino(C_{1-6})alquilo,

R_{15} es hidrógeno o alquilo(C_{1-4}).

R_{16} es hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), carboxilo o éster carboxílico,

R_{17} es amino(C_{1-4})alquilo, (C_{1-4})alquilamino(C_{1-4})alquilo o di(C_{1-4})
10 alquilamino(C_{1-4})alquilo,

R_{18} es hidrógeno o alquilo(C_{1-4}).

R_{19} es hidroxil(C_{1-4})alquilo,

R_{20} es alquilo(C_{1-4}) o hidroxil(C_{1-4})alquilo,

m es 0 a 4,

15 n es 2 a 8,

o es 0 a 4,

p es 0 a 4,

q es 1 a 8,

r es 0 a 4,

20 s es 1 a 4,

t es 1 a 4,

u es 1 a 6 y

w es 1 a 6.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un
25 compuesto de la fórmula I, en donde

-R₁ es cloro o trifluorometilo,

-R₂ es hidrógeno o trifluorometilo,

-R₃ es cloro, fluoro o trifluorometilo,

-R₄ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), por ejemplo, metilo, hidroxil(C₁₋

5 ₄)alquilo, por ejemplo, hidroxietilo, o un grupo de la fórmula

-CO-R₅,

-CO-(CH₂)_n-OR₆,

-CO-CO-R₇,

-CO-CO-OR₈,

10 -CO-N(R₉R₁₀)₁,

-CO-(CH₂)_n-CO-R₁₁,

-CO-(CHR₁₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-R₁₁,

-CO-(CH₂)_p-O-(CH₂)_q-O-(CH₂)_r-R₁₆,

-CO-O-(CH₂)₄-O-CO-R₁₇,

15 -CO-O-(CH₂)₁-N(R₁₈R₁₉)₁,

-CO-O-(CH₂)_u-NH-CO-CH(NH₂)-RO₂₀, o

-CO-O-(CH₂)_w-NH-CO-R₁₇, en donde

R₅ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₉), dimetilamino, fenilo o heterociclilo que es un sistema de anillo heterociclico de 6
20 miembros que tiene O como un heteroátomo, por ejemplo, tetrahidropirranilo,

R₆ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), alquilo(C₁₋₂) sustituido por heterociclo que es un sistema de anillo heterociclico de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, u O, por ejemplo,
25 Incluyendo pirrolidina no sustituida, morfolina, y piperazina y piperazina

sustituida por ejemplo, por alquilo(C₁₋₂) o hidroxialquilo(C₁₋₂); amino(C₁₋₄)alquilo, (C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₄)alquilo, di(C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₂)alquilo, hidroxí(C₁₋₂)alquilo, hidroxí(C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₂)alquilo o un residuo de aminoácido, por ejemplo, -CH₂-CH(NH₂)-COOH,

5 R₇ y R₈ independientemente entre si son alquilo(C₁₋₂) o fenilo,

R₉ y R₁₀ independientemente entre si son hidrógeno o alquilo(C₁₋₂),

R₁₁ es alquilo(C₁₋₂), -OR₁₂, -NR₁₃R₁₄, un aminoácido, un alquiléster(C₁₋₂) del mismo o un di(C₁₋₂)alquiléster del mismo,
10 preferentemente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste de alanina, fenilalanina, ácido glutámico y lisina, en donde la unión se efectúa por medio de un grupo α-amino o en el caso de por ejemplo, lisina por medio del grupo ε-amino,

R₁₂ es hidrógeno o alquilo(C₁₋₂),

15 R₁₃ y R₁₄ independientemente entre si son hidrógeno, alquilo(C₁₋₂), amino(C₁₋₄)alquilo, (C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₄)alquilo, di(C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₄)alquilo,

R₁₅ es hidrógeno o alquilo(C₁₋₂),

R₁₆ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₂), carboxilo o éster carboxílico,

20 R₁₇ es amino(C₁₋₂)alquilo,

R₁₈ es hidrógeno o alquilo(C₁₋₂),

R₁₉ es hidroxí(C₁₋₂)alquilo,

R₂₀ es alquilo(C₁₋₂) o hidroxí(C₁₋₂)alquilo,

m es 0 a 1,

25 n es 2 a 4,

- 8 -

o es 0 a 1,

p es 0 a 2,

q es 2 a 5,

r es 0 a 2,

5 s es 2,

t es 2,

u es 1 a 3 y

w es 1 a 3.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un
 10 compuesto de la fórmula I, seleccionado del grupo que conste en:

N-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-cloro-3-trifluorometil-
 fenil)-amina,

N-[4-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-fluoro-3-
 trifluorometil-fenil)-amina,

15 N-[4-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-cloro-3-
 trifluorometil-fenil)-amina,

N-[4-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-trifluorometil-
 fenil)-amina, y

20 N-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-
 amina,

en donde el grupo amina además se sustituye por R_2 , en donde
 R_2 es como se define anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un
 compuesto de la fórmula I en donde

25 - R_1 es cloro,

- R₂ es hidrógeno,
- R₃ es trifluorometilo y
- R₄ es hidrógeno.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un
5 compuesto de la fórmula I en donde

- R₁ es cloro,
- R₂ es hidrógeno,
- R₃ es trifluorometilo y
- R₄ es un grupo de la fórmula -CO-O-(CH₂)₂-N[(C₂H₅OH)(CH₃)].

10 Si no se define de otra manera en la presente, anillo incluye fenilo. Halógeno incluye flúor, cloro, bromo. Haloalquilo incluye halo(C₁₋₄)alquilo, en donde halo es uno o más de halógeno, preferentemente trifluorometilo. Cicloalquilo(C₃₋₈) incluye por ejemplo cicloalquilo (C₃₋₆). Amino incluye amino, alquilamino(C₁₋₄) y di(C₁₋₄)alquilamino. El
15 aminoalquilo incluye amino(C₁₋₆)alquilo, por ejemplo, (C₁₋₄)alquilamino(C₁₋₆)alquilo, di(C₁₋₄)alquilamino(C₁₋₆)alquilo, preferentemente amino(C₁₋₄)alquilamino(C₁₋₄)alquilo disustituido, por ejemplo, dimetilo o dietilamino(C₁₋₄)alquilo. Hidroxialquilamino incluye hidroxil(C₁₋₆)alquilo, hidroxil(C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₆)alquilo, preferentemente hidroxil(C₁₋₂)alquilo o
20 hidroxil(C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₂)alquilo. El aminoácido incluye todos los aminoácidos naturales y sintéticos, preferentemente α-aminoácidos, por ejemplo, alanina, fenilalanina, glicina, ácido glutámico y lisina. El aminoácido incluye uno o más de aminoácido, por ejemplo, di- o tripéptidos. El heterociclillo incluye sistemas de anillo heterocíclico de 5 o
25 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S.

Preferentemente, el heterociclilo es un sistema de anillo de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N u O. Se prefiera pirrolidina, morfolina y piperazina.

Cualquier grupo puede sustituirse o no sustituirse, por ejemplo, sustituirse por grupos como convencionales en la química orgánica, por ejemplo, incluyendo grupos seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilcarboniloxi, alcoxi, hidroxi, amino, alquilcarbonilamino, aminoalquilcarbonilamino, hidroxialquilamino, aminoalquilamino, alquilamino, dialquilamino, heterociclilo que tiene 5 o 6 miembros de anillo y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S; alquilheterociclilo(C₁₋₄), en donde el heterociclilo que tiene un anillo de 5 o 6 miembros y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S; hidroxi(C₁₋₄)alquilheterociclilo, en donde heterociclilo que tiene un anillo de 5 o 6 miembros y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S; carboxilo, alquilcarboniloxi(C₁₋₄), amino(C₁₋₄)alquilcarboniloxi.

Los compuestos proporcionados por la presente invención, posteriormente en la presente se designan como "compuesto (s) de la presente invención". Un compuesto de la presente invención incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo, en forma libre, en la forma de una sal, en la forma de un solvato, y en la forma de una sal y un solvato.

Una sal de un compuesto de la presente invención incluye una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, incluyendo una sal de metal o una sal de adición ácida. Las sales de metal incluyen, por ejemplo, sales alcali o de tierra alcali; las sales de adición ácidas incluyen sales de un compuesto de la fórmula I con un ácido, por ejemplo,

incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo, incluyendo ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido tartárico.

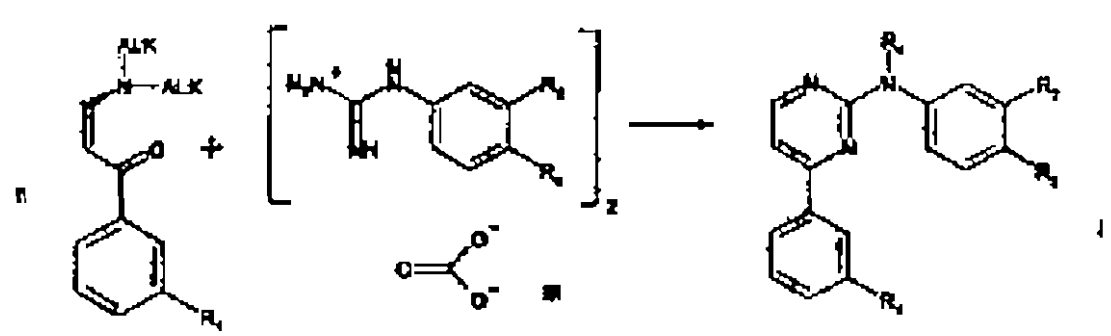
5 Un compuesto de la presente invención en forma libre se pueda convertir en un compuesto correspondiente en la forma de una sal; y viceversa. Un compuesto de la presente invención en forma libre o en la forma de una sal y en la forma de un solvato se pueda convertir en un compuesto correspondiente en forma libre o en la forma de una sal en
10 forma no solvalada; y viceversa.

 Un compuesto de la presente invención puede existir en la forma de isómeros y mezclas de los mismos; por ejemplo isómeros ópticos, diastereoisómeros, conformadores de cis-trans. Un compuesto de la presente invención, por ejemplo, puede contener átomos de carbono
15 asimétricos, y por consiguiente puede existir en la forma de enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo, racematos. Por ejemplo, un sustituyente unido a un átomo de carbono asimétrico en un compuesto de la presente invención, puede estar en la configuración R o S, incluyendo mezclas de los mismos. La presente invención incluye un
20 compuesto de la presente invención en cualquier forma isomérica y en cualquier mezcla isomérica.

 Cualquier compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la presente invención, puede prepararse como adecuado, por ejemplo, de acuerdo a un método como convencional, por ejemplo, o
25 según se describe en la presente.

Un compuesto de la presente invención, en donde el grupo amina esta sustituido por pirimidina sustituida por fenilo; y fenilo; e hidrógeno, se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con, por ejemplo, de manera análoga a, un método como convencional, preferentemente de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1:

ESQUEMA 1



por ejemplo, en donde, en un compuesto de las fórmulas I, II y III, R₁, R₂, y R₃ son como se definen anteriormente, y R₄ es H; y de manera opcional además reaccionando un compuesto obtenido con un reactivo apropiado para obtener un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, en donde R₂ es como se define anteriormente, pero distinto de hidrógeno; por ejemplo, reaccionando un compuesto de la fórmula I, en donde R₄ es H, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente,

- con un alquilyoduro en la presencia de NaH, para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde R₄ es alquilo,
- con un bromo-hidroxiálcano para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde R₄ es hidroxiálquilo,
- con un halogenuro o un anhídrido de un ácido

carboxílico de la fórmula $R_3\text{COOH}$, en donde R_3 es como se define anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde R_4 es un grupo $-\text{CO}-R_5$, en donde R_5 es como se define anteriormente,

- con fosgeno para obtener un compuesto de la fórmula I,

5 en donde R_4 es $-\text{COCl}$ y además reaccionando un compuesto obtenido con un compuesto de la fórmula

- a) $R_6-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$, en donde R_6 es como se define anteriormente y m es 0 para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es un grupo de la fórmula $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}_6$, en donde R_6 es como se define anteriormente y m es 0,
- 10 b) $R_{17}-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{OH}$, en donde R_{17} y s son como se definen anteriormente para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es un grupo de la fórmula $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-\text{CO}-R_{17}$, en donde R_{17} y s son como se definen anteriormente,
- 15 c) $\text{N}(\text{R}_{18}\text{R}_{19})-(\text{CH}_2)_t-\text{OH}$, en donde R_{18} , R_{19} y t son como se definen anteriormente para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es un grupo de la fórmula $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_t-\text{N}(\text{R}_{18}\text{R}_{19})$, en donde R_{18} , R_{19} y t son como se definen anteriormente,
- d) $R_{20}-(\text{NH}_2)\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_u-\text{OH}$, en donde R_{20} y u son como se definen anteriormente para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es un grupo de la fórmula $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_u-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}(\text{NH}_2)-R_{20}$, en donde R_{20} y u son como se definen anteriormente,
- 20 e) $R_{17}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_w-\text{OH}$, en donde R_{17} y w son como se definen anteriormente para obtener un compuesto de la fórmula I en
- 25

donde R_4 es un grupo de la fórmula $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_w-\text{NH}-\text{CO}-R_{17}$, en

donde R_{17} y w son como se definen anteriormente,

- con un compuesto de la fórmula $R_3-\text{CO}-\text{Cl}$, en donde R_3 es como se define anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula

5 I en donde R_4 es un grupo de la fórmula $-\text{CO}-R_5$, en donde R_5 es como se define anteriormente,

- con un compuesto de la fórmula $R_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{Cl}$, en donde R_4 es como se define anteriormente para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es un grupo de la fórmula $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}_6$, en

10 donde R_6 es como se define anteriormente,

- con un compuesto de la fórmula $R_7-\text{CO}-\text{CO}-\text{Cl}$, en donde R_7 es como se define anteriormente para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es un grupo de la fórmula $-\text{CO}-\text{CO}-R_7$, en donde R_7 es como se define anteriormente,

15 - con un compuesto de la fórmula $R_8-\text{O}-\text{CO}-\text{CO}-\text{Cl}$, en donde R_8 es como se define anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es un grupo de la fórmula $-\text{CO}-\text{CO}-\text{OR}_8$, en donde R_8 es como se define anteriormente,

20 - con un compuesto de la fórmula $(R_9R_{10})\text{N}-\text{CO}-\text{Cl}$, en donde R_9 y R_{10} son como se definen anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es un grupo de la fórmula $-\text{CO}-\text{N}(R_9R_{10})$, en donde R_9 y R_{10} son como se definen anteriormente,

- con un compuesto de la fórmula $R_{11}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{Cl}$, en donde R_{11} y n son como se definen anteriormente para obtener un
25 compuesto de la fórmula I en donde R_4 es un grupo de la fórmula $-\text{CO}-$

$(CH_2)_n-CO-R_{11}$, en donde R_{11} y n son como se definen anteriormente,

- con un compuesto de la fórmula $R_{11}-CO-(CH_2)_3-O-(CHR_{18})-CO-Cl$, en donde R_{11} , R_{18} y o son como se definen anteriormente para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es un grupo de la
5 fórmula $-CO-(CHR_{18})-O-(CH_2)_6-CO-R_{11}$, en donde R_{11} , R_{18} y o son como se definen anteriormente,

- con un compuesto de la fórmula $R_{18}-(CH_2)_r-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_p-CO-Cl$, en donde R_{18} , r , q , y p son como se definen anteriormente para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es un grupo de la
10 fórmula $-CO-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_r-R_{18}$, en donde R_{18} , r , q y p son como se definen anteriormente,

- con un compuesto de la fórmula $Cl-OC-(CH_2)_v-CO-Cl$ para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es un grupo de la fórmula $-CO-(CH_2)_v-CO-Cl$ y además reaccionando un compuesto obtenido
15 con un aminoácido, un aminoácido éster mono(C_{1-6})alquilo, un aminoácido éster di(C_{1-6})alquilo o con una amina primaria o secundaria, opcionalmente conteniendo grupos amina adicionales para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es un grupo de la fórmula $-CO-(CH_2)_v-CO-$
aminoácido, $-CO-(CH_2)_v-CO$ -aminoácido éster mono(C_{1-6})alquilo, o $-CO-(CH_2)_v-CO$ -aminoácido éster di(C_{1-6})alquilo y v es 1 a 6, preferentemente 1
20 a 5.

Las reacciones de un compuesto de la fórmula I, en donde R_4 es H, y los otros sustituyentes son como se definen anteriormente, con los reactivos apropiados, para obtener un compuesto de la fórmula I; en donde
25 R_4 es como se define anteriormente, pero diferente de hidrógeno, son las

reacciones de alquilación o acilación y se pueden llevar a cabo como sea apropiado, por ejemplo, de acuerdo con, tal como de manera análoga a, un método convencional, por ejemplo, o como se describe anteriormente. En tales reacciones, los sustituyentes, por ejemplo, los grupos hidroxil o amina, se pueden proteger antes de la reacción y desproteger durante o después de la reacción.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, el cual comprende reaccionar un compuesto de la fórmula II, en donde R_1 , es como se define anteriormente, y ALK denota alquilo, o cicloalquilo, con un compuesto de la fórmula III, en donde R_2 , y R_3 son como se definen anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 , R_2 , y R_3 , son como se definen anteriormente, y R_4 es hidrógeno, y de manera opcional, alquilar o acilar un compuesto obtenido, por ejemplo, y desproteger los grupos, si se desea, para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 , R_2 , y R_3 , son como se definen anteriormente, y R_4 es como se define anteriormente, pero diferente de hidrógeno, y aislar un compuesto de la fórmula I obtenido de la mezcla de reacción.

Cualquier compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la presente invención, se puede preparar como sea apropiado, por ejemplo, de acuerdo a un método convencional, por ejemplo, o como se describe en la presente. Los compuestos de la fórmula II y de la fórmula III son conocidos o se pueden obtener, por ejemplo, de acuerdo a un método como sea convencional, o como se describe en la presente.

Los compuestos de la presente invención muestran actividad farmacológica *in vitro* e *in vivo* y por lo tanto son útiles como preparaciones farmacéuticas:

En el curso de una respuesta alérgica, por ejemplo en las vías respiratorias, las células tipo 2 T-auxiliadoras (células Th2) se generan de precursores de célula T naturales que siguen la estimulación por el alérgico presentado por las células dendríticas (DC) en la presencia de la Th2 citoquina IL-4. Estas células Th2 inducen una respuesta inflamatoria compleja en el pulmón conduciendo al inicio y avance de asma alérgico.

Las citoquinas producidas por estas células Th2, que incluyen, por ejemplo, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, median la expansión de las células efectoras pro-inflamatorias tales como eosinofilos, basofilos, y mastocitos que se acumulan en los pulmones.

Además, IL-4 e IL-13 inducen a la producción de IgE mediante las células B. La unión de IgE a receptores de IgE de alta afinidad (FcεRI) sobre los mastocitos y basofilos da como resultado, siguiendo la degradación por alérgico, la activación de las células pro-inflamatorias y la liberación de los mediadores de inflamación alérgica.

En base a estas observaciones, se espera que la inhibición tanto de las respuestas inflamatorias alérgicas mediadas por célula Th2 como los efectos sobre la producción de IgE podrían proporcionar una nueva manera de intervenir eficazmente el asma alérgico y otras enfermedades alérgicas tales como, por ejemplo, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica y rinitis alérgica.

Hemos encontrado que los compuestos de la presente

Invencción pueden actuar como moduladoras de función de DC humana. Las moléculas de superficie de célula DC conocidas por ser importantes para la interacción con los precursores de célula T naturales, tales como antígenos clase II CD86, CD83, CD25 y HLA pueden disminuirse sobre la
 5 superficie de células dendríticas derivadas de monocito humano en el tratamiento con compuestos de la presente invención. De igual forma, la secreción de IL-6 por DC madura puede inhibirse por los compuestos de la presente invención. Las células dendríticas tratadas por compuesto muestran estabilidad deteriorada para estimular la proliferación y
 10 producción de citoquinas de células T autólogas positivas CD4.

Además, hemos encontrado que los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores específicos de la síntesis de IgE. En la administración sistémica u oral, un compuesto de la presente invención puede suprimir la síntesis de la inmunoglobulina, en particular la
 15 síntesis de la inmunoglobulina E en los linfocitos-B, es decir, un compuesto de la presente invención pueda exhibir especificidad del isotipo. Además, hemos encontrado que un compuesto activo de la presente invención no puede inhibir la proliferación de las células-B en concentraciones menores a las concentraciones necesarias para bloquear la síntesis de la IgE.
 20

Estas actividades se pueden mostrar en los siguientes ensayos. La temperatura se encuentra en grados Celsius y no son correctas. Se utilizan la siguiente abreviaturas:

25	DC	Célula dendrítica
	ELISA	Ensayo inmunosorbente enlazado con enzima

	FACS	selección celular activada por fluorescencia
	FCS	suero de ternero fetal
	GM-CSF	factor estimulante de colonia de macrófago de granulocito
5	IgE	Inmunoglobulina E
	IL-4	Interleukina-4
	IL-5	interleukina-5
	IL-6	interleukina-6
	IL-10	interleukina-10
10	IMDM	medio de Dulbecco modificado por Iscove
	KLH	hemocianina de lapa de bocallave
	Mo-DC	células dendríticas derivadas de monocito
	PBMC	células mononucleares de sangre periférica
	SRBC	glóbulos rojos de oveja
15	RT	temperatura ambiente
	Th	célula T auxiliadora
	Th2	célula T auxiliadora tipo 2

1. Especificidad de isotipo:

20 Inhibición de la síntesis de Inmunoglobulina inducida en
 Linfocitos-B humanos primarios, estimulada por citoquinas y
 anticuerpo anti-CD40.

Se purifican las células mononucleares de los bazo humanos
 normales. La suspensión celular resultante contiene del 50 al 70 por
 25 ciento de Linfocitos-B como se juzga mediante la expresión de CD19 en un

análisis FACS. Utilizando placas de microtitulación de fondo redondo de 96 cavidades (Costar) se establecen 5×10^4 esplenocitos en un volumen final de 200 μ l/cavidad en IMDM. Después de la pre-incubación con el compuesto de prueba durante una hora, se cultivan las células para inducir la producción de IgE durante 9 días a 37°C en aire suministrado con 5% de CO₂ en la presencia de 50 ng/ml de IL-4 y 500 ng/ml de anticuerpo anti-CD40. Los sobrenadantes de cultivo celular se recolectan y cuantifican para IgE mediante ELISA de estructura interlamina específica del isotipo estándar. Para la inducción de la síntesis de IgG, las células se cultivan con 100 ng/ml de IL-10 y 500 ng/ml de anticuerpo anti-CD40 durante el mismo período de tiempo antes de que se cuantifiquen los niveles de IgG en los sobrenadantes celulares mediante ELISA específico del isotipo.

En estas pruebas, los compuestos activos de la presente invención inhiben la producción de IgE preferentemente sobre IgG (IgG1).

2. Proliferación de célula-B

Se purifican los linfocitos-B humanos normales a partir de las amígdalas removiendo las células T contaminantes con SRBC-roseta de acuerdo con M.S. Welner et al., Blood 42 (1973) 939. Las células B resultantes son más del 95 por ciento puras como se juzga mediante la expresión de CD19 en un análisis FACS. Utilizando placas de microtitulación de fondo redondo de 96 cavidades (Costar) se establecen 1×10^5 esplenocitos en un volumen final de 200 μ l/cavidad en IMDM. Después de la pre-incubación con el compuesto de prueba durante una hora, la proliferación celular se induce con 50 ng/ml de IL-4 y 500 ng/ml de

anticuerpo anti-CD40. Después de un período de incubación de 4 días a 37°C en aire suministrado con 5% de CO₂, se agrega 1 µCi de timidina tritiada y las células se cultivan por ca. 16 horas. Las células se recolectan sobre un filtro de nitrocelulosa y se cuantifica la radioactividad enlazada con el ADN mediante conteo de escintilación de líquidos. En estas pruebas, los compuestos de la presente invención inhiben la IL-4 y la proliferación de células-B mediada por el anticuerpo anti-CD40 arriba de las concentraciones necesarias para bloquear la síntesis de IgE.

10 3. Modulación de los marcadores de superficie de célula DC

Los monocitos sanguíneos periféricos humanos se preparan por elutriación o por selección negativa de PBMC utilizando un equipo comercialmente disponible (Miltenyi). La población de monocito resultante es rutinariamente >97% positivo para CD14 según se revisa para la pureza mediante la coloración FACS por CD14. Los monocitos se cultivan en placas de 6 cavidades en 3x10⁵ células/cavidad en 5 ml de medio IMDM complementado con 1% de FCS, streptomicina y glutamina. La generación de Mo-DC inmadura se induce al agregar 40 ng/ml de IL-4 y 15 ng/ml de GM-CSF por 6 días en la ausencia o presencia de compuestos de prueba. Después de los primeros 2 días, la mitad del volumen se reemplaza con medio fresco, citoquinas y compuestos cuando son adecuados. En el día 6 del cultivo, los niveles de expresión de superficie de célula de CD86 y HLA-DR se mide por coloración de FACS.

25 La maduración de DC se induce por activación de DC inmadura

con 100 ng/ml de LPS (Sigma) o por un cocktail que contiene 20 ng/ml de GM-CSF, 100 U/ml de IFN- γ , 20 U/ml de TNF- α y 4 μ g/ml de anticuerpos monoclonales anti-CD40 degradados por 24 horas. Después, los niveles de expresión de superficie de célula de CD83 y CD25 se cuantificó por FACS.

En estas pruebas, los compuestos de la presente invención Inhiben los niveles de expresión de la superficie de célula de CD86, HLA-DR, CD83 y CD25.

4. Ensayo de Estimulación de célula T autóloga específica de antígeno mediado por DC

Mo-DC inmaduras se generan en la ausencia o presencia de los compuestos de prueba. Después, las células se pulsan con 100 μ g/ml de KLH durante la noche y después se co-cultivan con células T CD4-positivas autólogas por nueve días para producir una respuesta de célula T primaria en la ausencia o presencia de compuesto de prueba. Después de lavar las células, las células T cebadas se re-estimulan con DC pulsada por KLH fresco en diferentes proporciones de T/DC por 3 días sin agregar compuesto. Para las últimos 16 horas 1 μ Ci de timidina tritlada se agrega. Las células se colectan sobre un filtro de nitrocelulosa y la radioactividad unida por ADN se cuantifica por conteo de escintilación de líquido. En estas pruebas, los compuestos de la presente invención inhiben la proliferación de célula T mediada por DC.

5. Producción de citoquina de célula T

Los sobrenadantes de los cultivos de re-estimulación de DC/célula T (ver abajo) se tomaron después de 48 horas y se cuantificaron por GM-CSF e IL-2 por ELISA utilizando equipos comercialmente disponibles. En estas pruebas, los compuestos de la presente invención inhiben la producción de citoquina de célula T mediada por DC.

6. Determinación de estabilidad de los compuestos de la presente invención en plasma

Se obtiene sangre heparinizada a partir de voluntarios humanos y a partir de ratones Balb/c. Se centrifuga la sangre obtenida durante 4 minutos a 13,000 rpm a temperatura ambiente (RT) para obtener plasma. A las alícuotas de plasma (1 ml), se les agregan los compuestos de prueba, es decir, los compuestos de la presente invención (1 µl de soluciones de suministro 10 mM en DMSO o agua). Las muestras se incuban a 37°C. En varios puntos del tiempo, se toman alícuotas de 100 µl de dichas muestras. Se agrega un estándar interno (5 µl de una solución de 100 µg/ml de un compuesto estándar interno en metanol), seguido por 300 µl de metanol (o acetonitrilo o acetonitrilo/HCl 1 M, como se requiera). Las muestras se centrifugan durante 5 minutos a 13,000 rpm.

Para el análisis, se inyectan 50 µl de los sobrenadantes obtenidos en un sistema de HPLC (HP1090), equipado con una columna BDS Hypersil C-8 (5 µm, 250x4.6 mm), más pre-columna (10x4.6 mm). Se eluye la columna isocráticamente a 55°C y a una velocidad de flujo de 1.5 mm/min con mezclas de acetonitrilo y 10 mM de (NH₄)₂SO₄, pH de 2.7; el

contenido de acetonitrilo de las mezclas utilizadas está en el rango del 55-65% para diferentes sustancias.

El análisis de los compuestos específicos, puede requerir de un sistema de HPLC diferente, por ejemplo, columna: Zorbax Extend C18 (3.5 μm , 150x4.6 milímetros); pre-columna: Hypersil BDS, C-8 (5 μm , 10x4.6 milímetros); RT; contenido de acetonitrilo del solvente: 65%.

Se lleva a cabo la detección de UV a 277 nm. Para la calibración, se espigan las muestras de plasma con un compuesto de la Fórmula I, en donde R_4 es hidrógeno, o con un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es como se define anteriormente, pero diferente a hidrógeno; tanto en el rango de 0.5 a 20 μM , como estándar interno. Las concentraciones absolutas se calculan utilizan estas fijaciones de calibración.

En estas pruebas de determinación hemos encontrado que, un compuesto de la fórmula I, en donde R_4 es como se define anteriormente, pero diferente de hidrógeno, tiene una estabilidad más baja en plasma que un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es hidrógeno. A partir de esto, se puede asumir que los compuestos de la fórmula I en donde R_4 es como se define anteriormente, pero diferente de hidrógeno, se pueden considerar como profármacos de los compuestos de la fórmula I, en donde R_4 es hidrógeno. Los compuestos de la fórmula I, en donde R_4 es hidrógeno, y por otro lado, pueden establecer un principio altamente activo, por ejemplo, pueden establecer la estructura básica para la actividad sorprendente de un compuesto de la presente invención, la cual se encontró, por ejemplo en pruebas *in vivo* e *in vitro*. Los compuestos de

la fórmula I, en donde R₁ es hidrógeno, por consiguiente, se pueden considerar como aquellos compuestos que tienen la estructura del fármaco regular.

Los compuestos de la presente invención muestran una buena solubilidad y buenos niveles de plasma después de por ejemplo, administración oral.

Por consiguiente, los compuestos activos de la presente invención se indican para usarse como moduladores de función de DC e inhibidores de la síntesis de inmunoglobulina, en especial como inhibidores de la síntesis de IgE, y son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por IgE, en particular enfermedades alérgicas mediadas por IgE, por ejemplo, enfermedades mediadas por la expresión de IgE, tales como dermatitis atópica, en particular en niños, urticaria, en particular urticaria aguda, asma alérgico, rinitis alérgica, alergias a alimentos, conjuntivitis alérgica, fiebre de heno, penfigoide buloso, y sensibilización industrial. Además, estos compuestos se indican en otras enfermedades en las cuales las condiciones inflamatorias juegan un papel patológico principal, tales como enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus sistémico eritematoso, psoriasis y artritis reumatoide) y enfermedades gastrointestinales (por ejemplo, enfermedad de Chron) y rechazo crónico de transplantes.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de una amina, la cual se sustituye por

- fenil-pirimidina sustituida; y
- fenilo; y

- un tercer sustituyente

por ejemplo, un compuesto de la presente invención,

en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades
mediadas por síntesis de IgE, enfermedades autoinmunes, enfermedades
5 gastrointestinales y rechazo crónico de trasplantes.

Un tercer sustituyente por ejemplo, incluye un grupo R_4 como
se define anteriormente.

En un aspecto preferido, la presente invención proporciona el
uso de un compuesto de la fórmula I en donde los sustituyentes R_1 a R_4
10 son como se definen anteriormente en la preparación de un medicamento
para el tratamiento de enfermedades mediadas por síntesis de IgE,
enfermedades autoinmunes, enfermedades gastrointestinales y rechazo
crónico de trasplantes.

Para los usos anteriores, la dosificación a utilizarse variará
15 dependiendo, por ejemplo, del compuesto particular empleado, del modo
de administración y del tratamiento deseado. Sin embargo, en general se
pueden obtener resultados satisfactorios cuando los compuestos se
administran a una dosificación diaria de aproximadamente 1 mg/kg a
aproximadamente 30 mg/kg de peso del cuerpo del animal, adecuadamente
20 dados en dosis divididas de dos a cuatro veces al día. Para la mayoría de
los mamíferos superiores, la dosificación diaria total es de
aproximadamente 70 mg a aproximadamente 2000 mg, administrados de
manera conveniente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al
día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria comprenden,
25 por ejemplo, de aproximadamente 17.5 mg a aproximadamente 1000 mg.

del compuesto en mezcla con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable sólido o líquido, por ejemplo, vehículo o diluyente.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar de manera similar a los estándares conocidos tales como glucocorticoides y antihistamínicos para utilizarse en tales indicaciones. Se puede mezclar con vehículos y diluyentes terapéuticamente aceptables convencionales y, de manera opcional, excipientes adicionales, y se pueden administrar, por ejemplo, de manera oral en estas formas, por ejemplo, en la forma de tabletas, cápsulas; o de manera alternativa, se pueden administrar de manera local, por ejemplo, en formas convencionales, tales como aerosoles, ungüentos, o cremas, de manera parental o intravenosa. La concentración de la sustancia, por supuesto, variará, por ejemplo, dependiendo del compuesto administrado, del tratamiento deseado, y de la naturaleza de la forma. Sin embargo, en general, se pueden obtener resultados satisfactorios en las formas de aplicación local en concentraciones de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 5%, en particular de aproximadamente el 0.1% a aproximadamente 1% en peso.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, en la preparación de un medicamento para la terapia de enfermedades mediadas por IgE, por ejemplo, de enfermedades mediadas por la expresión IgE, enfermedades autoinmunes, enfermedades gastrointestinales, y rechazo de trasplante crónico.

Las composiciones farmacéuticas para utilizarse en la terapia

de enfermedades mediadas por IgE, enfermedades autoinmunes, enfermedades gastrointestinales y rechazo crónico de trasplantes se pueden preparar mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención junto con cuando menos un excipiente farmacéuticamente
5 aceptable, por ejemplo, un vehículo o diluyente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por IgE, enfermedades autoinmunes, enfermedades gastrointestinales y rechazo crónico de trasplantes, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente
10 efectiva de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, en la forma de una composición farmacéutica, a un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

Un compuesto de la presente invención se puede tolerar bien, como se puede determinar de acuerdo con un método convencional. Un
15 compuesto de la presente invención puede poseer propiedades farmacológicas benéficas, tales como buena solubilidad en diferentes solventes.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para utilizarse como una preparación
20 farmacéutica, preferentemente en las indicaciones de enfermedades mediadas por IgE, enfermedades autoinmunes, enfermedades gastrointestinales y rechazo crónico de trasplantes.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por
25 ejemplo, una sal de adición ácida, o una sal de metal; o en forma libre; de

manera opcional en la forma de un solvato. Los compuestos de la presente invención en la forma de una sal muestran el mismo orden de actividad que los compuestos de la presente invención en forma libre; de manera opcional en la forma de un solvato.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto activo de la presente invención en asociación con al menos un excipiente farmacéutico, por ejemplo, vehículo o diluyente. Tales composiciones se pueden fabricar de acuerdo con un método convencional.

10 Un compuesto, o más de un compuesto, de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento farmacéutico de acuerdo a la presente invención solos, o en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos, por ejemplo, tales como útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por IgE, particularmente
15 enfermedades alérgicas mediadas por IgE, por ejemplo, de enfermedades mediadas por expresión de IgE, tales como dermatitis atópica, particularmente en niños, urticaria, particularmente urticaria aguda, asma alérgico, rinitis alérgica, alergias a alimentos, conjuntivitis alérgica, , fiebre de heno, penfigoide buloso, y sensibilización industrial. Además, estos
20 compuestos se indican en otras enfermedades en las cuales las condiciones inflamatorias juegan un papel patológico principal, tales como enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus sistémico eritematoso, psoriasis y artritis reumatoide) y enfermedades gastrointestinales (por ejemplo, enfermedad de Chron) y rechazo crónico de transplantes. Tales
25 otros agentes farmacéuticamente activos incluyen por ejemplo, esteroides,

anti-histamínica, ascomicinas, ASM981, rapamicinas.

Las combinaciones incluyen combinaciones fijas, en las cuales dos o más agentes farmacéuticamente activos se encuentran en la misma formulación; equipos, en los cuales dos o más agentes farmacéuticamente activos en formulaciones separadas se venden en el mismo embalaje, por ejemplo, con instrucción para co-administración; y combinaciones libres en los cuales los agentes farmacéuticamente activos se embalan por separado, pero se dan la instrucción para la administración simultánea o secuencial.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto de la presente invención en combinación, por ejemplo, incluyendo combinaciones fijas, equipos y combinaciones libres, con uno o más agentes farmacéuticamente activos, por ejemplo, con otros agentes
15 farmacéuticamente activos por ejemplo, se seleccionan de, por ejemplo, el grupo que consiste de, esteroides, anti-histamínica, ascomicinas, ASM981, rapamicinas.

En los siguientes ejemplos, los cuales ilustran la invención, las referencias a la temperatura son en grados Celsius y no son correctas.

20 Los ejes químicos ¹H-NMR se dan en unidades delta; los valores J en Hz. Se utilizan las siguientes abreviaturas:

- m.p. punto de fusión;
- RT temperatura ambiente
- br. amplio

Ejemplo 1**N-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-****amina****A) 1-(3-cloro-fenil)-3-dimetilamino-propenona**

5 Se calienta una mezcla de 50 g de 3-cloroacetofenona y 65 ml de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida a ca. 100°C por ca. 24 horas y se enfria a RT. El precipitado formado se filtra, se lava y se seca. Se obtienen 40 gramos de 1-(3-cloro-fenil)-3-dimetilamino-propenona en forma cristalina. m.p. 72.8°.

10 **B) Carbonato de N-(4-trifluorometil-fenil)-guanidina**

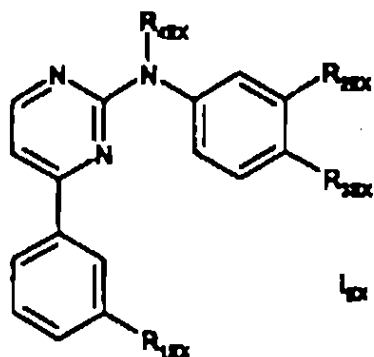
Se agregan por goteo 13.75 ml de 37% de HCl acuoso a una mezcla de 17.5 ml de 4-trifluorometil-anilina y 28 ml de agua, la mezcla obtenida se precalienta a ca. 75° por ca. 20 minutos. Se agrega por goteo a la mezcla obtenida una solución de 12.9 G de cianamida en 13 ml de
15 agua a ca. 75° y se continúa agitando durante ca. 4 horas a esta temperatura. Se enfria la mezcla obtenida a RT y se agrega por goteo una solución de 9.26 gramos de Na₂CO₃ en 43 ml de agua. Se agregan a la mezcla obtenida 140 mm de agua, y se agita la mezcla obtenida durante la noche. Se precipita un sólido, se filtra, se lava y se seca. Se obtienen 14
20 g de carbonato de N-(4-trifluorometil-fenil)-guanidina en forma cristalina. m.p. 125.3°.

**C) N-[4-(3-cloro-fenil)pirimidin-2-il]-N-(4-trifluoro-metilfenil)-
amina**

Se calienta una mezcla de 1.5 g de 1-(3-cloro-fenil)-3-
25 dimetilamino-propenona, 1.7 g de carbonato de N-(4-trifluorometil-fenil)-

guanidina, y 15 ml de n-butanol a 120° durante ca. 24 horas, la mezcla obtenida se enfría a RT, y se precipita un sólido. El precipitado se filtra, se recristaliza a partir de n-butanol. Se obtienen 1.0 g de N-[4-(3-clorofenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-amina en forma cristalina. m.p. 201.5°.

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos de la fórmula:



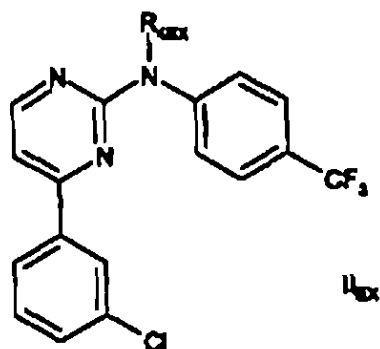
en donde R_{1EX}, R_{2EX} y R_{3EX} son como se definen en la TABLA 1 de abajo y R_{4EX} es H, teniendo un punto de fusión m.p. como se define en la TABLA 1 de abajo:

TABLA 1

Ejemplo	R _{1EX}	R _{2EX}	R _{3EX}	m.p.(°)
2	CF ₃	CF ₃	F	168.0
3	Cl	CF ₃	Cl	182.3
4	CF ₃	CF ₃	Cl	161.8
5	CF ₃	H	CF ₃	185.9

Empezando a partir de un compuesto de la fórmula:

5



en donde R_4 es hidrógeno, el cual es el compuesto N-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-amina, se pueden obtener los compuestos como se describe en los siguientes ejemplos 6 a 10 68, en donde R_4 es como se define en dichos ejemplos.

Ejemplo 6

Compuesto de la fórmula II_{EX} , en donde $R_{4\text{EX}}$ es un grupo de la fórmula $-\text{CO}-\text{CH}_3$

15

N-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida

20

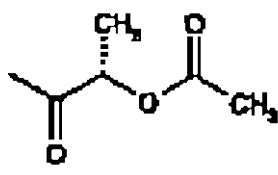
Se trata una solución de 1.6 g de un compuesto de la fórmula II_{EX} , en donde R_4 es hidrógeno, y 300 mg de 4-dimetilaminopirimidina en 30 ml de piridina seca, con anhídrido del ácido acético, y se agita a 70° . A partir de la mezcla obtenida el solvente se evapora, se agrega éter de dietilo y el precipitado obtenido se remueve por filtración. Se concentra el filtrado obtenido, y el concentrado obtenido se somete a cromatografía a presión media en gel de sílice. Se obtiene N-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida en forma sólida (cristalina) a partir de una mezcla de tolueno y pentano en la forma de un polvo. m.p. 128.6°

25

129.6°.

De manera análoga al método como se describe en el Ejemplo 6, pero utilizando materias primas apropiadas, se obtienen los compuestos de la fórmula II_{EX}, en donde R_{4EX} es como se define en la TABLA 2 de abajo, teniendo los datos de ¹H-NMR o m.p. como se definen en la TABLA 2:

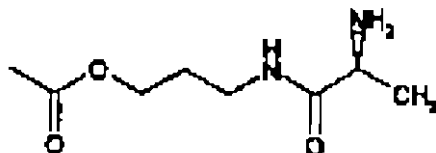
TABLA 2

Ejemplo	R _{4EX}	m.p./ ¹ H-NMR
7	-CO-CH ₂ -CH ₃	121.1°
8	-CO-CH-(CH ₃) ₂	122-122.8°
9	-CO-C ₆ -CH ₃	130.1°
10	-CO-CH ₂ -CH-(CH ₂) ₂	109-110°
11	-CO-CO-C ₆ -H ₅	144.9°
12	-CO-C-(CH ₃) ₃	103.9-104.7°
13	-CO- 	136.8°
14	-CO- 	158.8°
15	-CO-CO-O-CH ₂ -CH ₃	133.7°
16	-CO-CH ₂ -O-CO-CH ₃	150.8°
17	-CO-CO-O-CH ₃	141.3°
18	-CO- 	94.5-95.8°
19	-CO-CH ₂ -O-CH ₃	124.6°
20		¹ H-NMR (d ₆ -DMSO, 400 MHz, RT): 8.96 (d, J=5.3, 1H), 8.15 (d, J=5.3, 1H), 7.95 (d, J=8.3, 2H), 7.70 (t, J=7.8, 1H), 7.60 (d, J=8.2, 2H), 5.97 (q, J=6.7, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (d, J=6.7, 3H)

Ejemplo 21

El compuesto de la fórmula II_{EX}, en donde R_{4EX} es un grupo de la fórmula:

5



10 **Éster 3-[(S)-2-tert.-butoxycarbonilamino-propionilamino]-propilo de ácido 4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)carbámico en la forma de una base libre y en la forma de un hidrocloreuro**

Se tratan 0.6 g de una solución de un compuesto de la fórmula II_{EX} en donde R₄ es hidrógeno, en 30 ml de clorobenceno seco, con una
 15 solución de 0.76 ml de 20% de fosgeno en tolueno. La mezcla obtenida se agita a 130°, se enfría la solución transparente obtenida a 100°, y se agrega una solución adicional de 0.76 ml de 20% de fosgeno en tolueno. La mezcla obtenida se agita a 130°C, se enfría a 100°, y se trata con argón con el objeto de remover el exceso de fosgeno. Se agrega a la
 20 mezcla obtenida una solución de 144 µl de éster tert-butilo de ácido [(S)-1-(3-hidroxi-propilcarbamoil)-etil]-carbámico y 130 µl de piridina en 5 ml de clorobenceno, se agita la mezcla obtenida a 130° y se enfría a RT. Se lava la mezcla obtenida con 1N HCl acuoso, solución saturada de NaHCO₃, y agua salada, y se concentra. Se somete al concentrado obtenido a
 25 cromatografía por evaporación sobre gel de sílice. Se obtiene el éster 3-

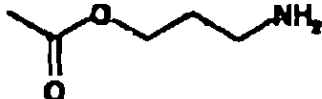
((S)-2-tert.-butoxicarbonilamino-propionilamino)-propilo de ácido [4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)-carbámico en la forma de un aceite.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, RT) δ: 8.77 (d; 1H), 7.94 (s; 1H),
 5 7.83 (d; 1H), 7.69 (d; 1H), 7.51 (d; 1H), 7.50-7.38 (m; 4H), 4.35 (t; 2H),
 3.18 (m; 2H), 1.84 (m; 2H), 1.43 (s; 9H).

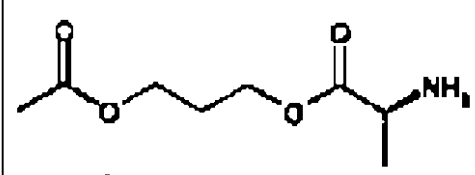
Se agitan 276 mg de una solución de éster de 3-((S)-2-tert.-
 butoxycarbonilamino-propionilamino)-propilo de ácido [4-(3-cloro-fenil)-
 pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)-carbámico en ácido trifluoroacético
 10 durante ca. 2 horas. A partir de la mezcla obtenida el solvente se evapora
 y el residuo de la evaporación se disuelve en éter de dietilo. Se trata la
 mezcla obtenida con HCl en éter de dietilo. Se precipita el éster 3-((S)-2-
 tert.-butoxicarbonilamino-propionilamino)-propilo de ácido [4-(3-cloro-
 fenil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)-carbámico en la forma de un
 15 hidrocloruro, se filtra, se lava y se seca. m.p.: 54.6-54.8°C.

De manera análoga al método descrito en el Ejemplo 21, pero
 utilizando las materias primas apropiadas, se obtienen los compuestos de
 la fórmula II_{EX}, en donde R_{4EX} es como se describe en la TABLA 3 de
 abajo, teniendo los datos ¹H-NMR o m.p. como se definen en la TABLA 3:

TABLA 3

Ejemplo	R _{4EX}	m.p./ ¹ H-NMR
22		67.7-72.9°

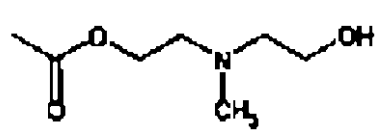
23		192.5-194.2°
24		191.9-193.7°
25		126.8-130.8°
26		161-162.8°
27		138.1-143.2°
28		¹ H-NMR (d ₆ -DMSO, 400 MHz, RT) δ: 8.86 (d; 1H), 8.44 (bd; 3H), 8.15 (m; 1H), 8.10 (m; 1H), 8.08 (d; 1H), 7.76/7.51 (AB-sistema; 4H), 4.82-4.36 (m; 3H), 4.32-4.28 (m; 1H), 4.02-3.98 (m; 1H), 1.28 (d; 3H)
29a		133-136.3°
29b	Como en el ejemplo 29a	165.6-167.1°
30		91.9-95°

31		¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): 8.85 (d; 1H), 8.23 (br; 2H), 8.14 (m; 1H), 8.10 (m; 1H), 8.08 (d; 1H), 7.75 (d; 2H), 7.64 (m; 1H), 7.59 (t; 1H), 7.49 (d; 2H), 4.28 (m; 2H), 4.12 (m; 2H), 4.07 (q; 1H), 1.93 (m; 2H), 1.34 (d; 3H)
----	---	--

En la TABLA 3 los datos del m.p. o ¹H-NMR, son los datos de los compuestos de los Ejemplos 22 a 28, 29a y 30 en la forma de hidroccloruros, por ejemplo 29b en la forma del basolato y por ejemplo 31 en la forma del trifluoroacetato.

Ejemplo 32a

Compuesto de la fórmula II_{EX}, en donde R_{4EX} es un grupo de la fórmula:



Éster de 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etilo de ácido [4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometilfonil)-carbámico en la forma de un hidroccloruro

Se tratan 0.5 g de una solución de un compuesto de la fórmula II_{EX}, en donde R₄ es hidrógeno, en 30 ml de clorobenceno seco, con una solución de 0.76 ml de 20% de fosgeno en tolueno. Se agita la mezcla obtenida a 130°, se enfria la solución transparente obtenida a 100°, y se agrega una solución adicional de 0.76 ml 20% de fosgeno en tolueno. La mezcla obtenida se agita a 130°C, se enfria a 100°, y se trata con argón

con el objeto de remover el exceso de fosgeno. La mezcla obtenida se trata a RT con 0.675 ml de una solución de 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etanol en 5 ml de clorobenceno, y se agita a 130°, se enfria a RT y se concentra al vacío. El residuo obtenido de la concentración se disuelve en acetato de etilo y se lava con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua satada. Se trata la capa orgánica obtenida con ácido acético, la mezcla obtenida se concentra en vacío, y el concentrado obtenido se somete a cromatografía. El éster 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etilo del ácido [4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)-carbámico en la forma de un acetato obtenido, se disuelve en éter de dietilo y se trata con HCl en éter de dietilo. Se precipita (se cristaliza) el éster 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etilo del ácido [4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)-carbámico en la forma de un hidrocloreuro, se filtra, se lava y se seca. m.p.: 145.9-147.7°C.

De manera análoga al método descrito en el Ejemplo 32a, pero utilizando las materias primas apropiadas, se obtienen los compuestos de la fórmula II_{EX}, en donde R_{4EX} es como se describe en la TABLA 4 de abajo, teniendo los datos de ¹H-NMR o m.p. como se define en la TABLA 4:

TABLA 4

Ejemplo	R _{4EX}	m.p./ ¹ H-NMR
32b	Como en el ejemplo 32a	119.5°
32c	Como en el ejemplo 32a	190.2-190.7°
32d	Como en el ejemplo 32a	66.5-77.2°
32e	Como en el ejemplo 32a	134.1-135.5°
32f	Como en el ejemplo 32a	130.4-132.5°
33	-CO-O-CH ₂ -CH ₃	68.3-69.2°

34		151.3-154.3°
35		171.2-174.3°
36		128.9-129.1°
37		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz, RT) δ: 8.85 (d; 1H), 8.15 (m; 1H), 8.10 (m; 1H), 8.04 (d; 1H), 7.75/7.48 (AB-sistema, 4H); 7.63 (m; 1H), 7.57 (t; 1H), 4.46 (t; 1H), 4.25 (t; 2H), 3.34 (dt; 2H), 1.69 (d; 2H)
38		152.7-156.2°
39		154.8-162.8°
40		¹ H-NMR (d ₆ -DMSO, 400MHz, RT) δ: 8.88 (d; 1H), 8.11-8.05 (m; 3H), 7.79 (d; 2H), 7.84-7.87 (m; 4H); 4.62 (bs; 2H), 3.60-3.40 (m; 8H), 3.40-3.25 (m; 2H), 2.76 (s; 3H)

En la TABLA 4 los datos del m.p. o ¹H-NMR de los Ejemplos 33, 37 y 40 son los datos de los compuestos en forma de base libre, los datos del m.p. o ¹H-NMR de los Ejemplos, 34, 35, 36, 38 y 39 son los datos de los compuestos en la forma de hidrocloruros, el m.p. de ejemplo 32b a 32f) 32e) p-toluenosulfonato y 32f)besilato.

Ejemplo 41

El compuesto de la fórmula II_{EX}, en donde R_{4EX} es -CH₃

[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-metil-(4-trifluorometil-fenil)-

5 amina

Una solución de 160 mg de un compuesto de la fórmula II_{EX} en donde R₄ es hidrógeno, en 4 ml de dimetilformamida seca, se trata con NaH, la mezcla obtenida se agita a 100°, se enfría a RT, y se trata con 57 µl de yoduro de metilo. La mezcla obtenida se agita durante la noche a 10 RT. A partir de la mezcla obtenida, se filtra un precipitado, y el filtrado obtenido se concentra al vacío. El residuo obtenido de la concentración se somete a cromatografía de flash sobre gel de sílice. La [4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-metil-(4-trifluorometil-fenil)-amina obtenida se precipita a partir de n-pentano en la forma de un sólido, se filtra y se seca. La 15 estructura se confirma mediante los datos de ¹H-NMR.

De manera análoga al método descrito en el Ejemplo 41, pero utilizando las materias primas apropiadas, se preparan los compuestos de la fórmula II_{EX}, en donde R_{4EX} es CH₃.

20

Ejemplo 42

¹H-NMR: 0.55 (d, J=5.2 Hz, 1H); 7.49 (d, 1H); 3.59 (s, 3H).

Ejemplo 43

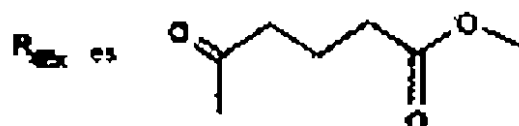
R_{4EX} es -CO-N(CH₂)₂

25

Una mezcla de 0.5 g de N-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-

trifluorometil-fenil)-amina, 88 mg de NaH, 0.4 ml de N,N-dimetilcarbamoilcloruro en 5 ml de N,N-dimetilformamida se calienta por 4 horas a 80°. El solvente se evapora y se agrega etilacetato a un residuo obtenido. Después de lavarse y secarse un concentrado obtenido se δ cromatografía en gel de sílice y el producto se obtiene. m.p. 143°

Ejemplo 44



Una mezcla de 1 g de N-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-amina, 1.98 ml de cloruro de éster de monometilo de ácido glutárico, 1.1 ml de piridina y 10 mg de dimetilaminopiridina en 25 ml de tolueno se calienta. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con 0.01 N HCL ac frío, bicarbonato ac. y agua salada. La fase orgánica se seca, el solvente se evapora y el producto se obtiene.

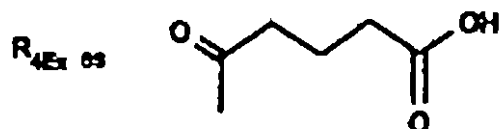
(d_6 -DMSO, 500 MHz, RT): 8.83 (d, J=5.2, 1H); 8.12-8.10 (m, 1H); 8.10-8.07 (m, 1H); 8.02 (d, J=5.2 1H); 7.79 (d, J=8.5, 2H); 7.65-7.62 (m, 1H); 7.57 (t, J=7.6, 1H); 7.47 (d, J=8.2 H); 8.53 (s, 3H); 2.84 (t, J=7.3, 2H); 2.38 (t, J=7.5, 2H); 1.89 (quinteto, J=7.3, 2H).

De manera análoga como se describe en el ejemplo 44 pero utilizando la materia prima apropiada, se obtienen los compuestos de la fórmula I, en donde R_{EX} es como se describe en la TABLA 5 de abajo, teniendo 1H -NMR (d_6 -DMSO, 500 MHz, RT, al menos que se de otra forma) o m.p. según se define en la TABLA 5.

TABLA 5

Ejemplo	R _{4EX}	m.p./ ¹ H-NMR
45		8.83 (d, J=5.2, 1H); 8.12-8.11 (m, 1H); 8.10-8.08 (m, 1H); 8.02 (d, J=5.2, 1H); 7.78 (d, J=8.5, 2H); 7.65-7.62 (m, 1H); 7.58 (t, J=7.9, 1H); 7.45 (d, J=8.3, 2H); 3.54 (s, 3H); 2.79 (t, J=7.5, 2H); 2.29 (m, 2H); 1.68-1.62 (m, 2H); 1.52-1.48 (m, 2H)
46		(400 MHz): 8.84 (d, J=6.3, 1H); 8.13-8.09 (m, 2H); 8.02 (d, J=5.3, 1H); 7.80 (d, J=8.4, 2H); 7.64-7.62 (m, 1H); 7.57 (t, J=7.8, 1H); 7.46 (d, J=8.2, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.12-3.08 (m, 2H); 2.68-2.65 (m, 2H)
47		8.77 (d, J=5.5, 1H); 8.08-8.07 (m, 2H); 7.98 (d, J=5.2, 1H); 7.83 (d, J=8.5, 2H); 7.65-7.62 (m, 1H); 7.57 (t, J=8.1, 1H); 7.51 (d, J=8.2, 2H); 4.90 (s, 2H); 4.22 (s, 2H); 3.81 (s, 3H)
48		8.79 (d, J=5.5, 1H); 8.11-8.10 (m, 1H); 8.09-8.08 (m, 1H); 7.98 (d, J=5.2, 1H); 7.81 (d, J=8.2, 2H); 7.65-7.62 (m, 1H); 7.58 (t, J=8.1, 1H); 7.47 (d, J=8.2, 2H); 4.72 (s, 2H); 3.56-3.54 (m, 2H); 3.34-3.32 (m, 2H); 3.14 (s, 3H)

Ejemplo 48a



0.01 N de NaOH acuoso se agrega por goteo a una solución de 4.5 de N-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-amina en una mezcla de tetrahidrofurano y agua. Un precipitado formado se filtra y el solvente se evapora. El residuo de evaporación obtenido se filtra y un
 5 filtrado obtenido se acidifica en pH 2 con 0.1 N de HCl y se extrae con etilacetato. La fase orgánica se lava y se seca y el solvente se disuelve para dar un sólido. La cristalización de una mezcla de diclorometano y pentano da como resultado el producto. m.p.: 138.6°C. ¹H-NMR (d₆-DMSO, 500 MHz, RT): 12.01 (br, 1H); 8.83 (d, J=5.2, 1H); 8.10 (m, 1H);
 10 8.09-8.07 (m, 1H); 8.01 (d, J=5.4, 1H); 7.78 (d, J=8.7, 2H); 7.63-7.61 (m, 1H); 7.56 (t, J=7.8, 1H); 7.47 (d, J=8.7, 2H); 2.84 (t, J=7.5, 2H); 2.29 (t, J=7.4, 2H); 1.87 (quinteto, J=7.3, 2H).

Ejemplo 49b

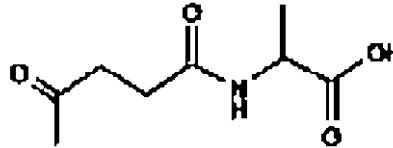
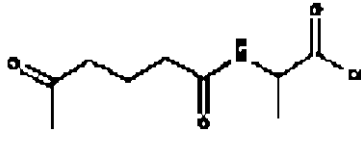
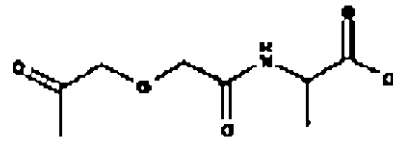
15 40 mg de hidróxido de calcio se agregan a una mezcla de 0.5 g de un compuesto del ejemplo 49a, 11 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de agua. Una mezcla obtenida se agita por unos pocos minutos y se deja a RT. Los cristales separados se filtran y se lavan con isopropanol frío para dar la sal de calcio de un compuesto del ejemplo 49a.

20 ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz, RT): 8.83 (d, J=5.3); 8.00 (d, J=5.3); 7.78 (d, J=8.5); 7.45 (d, J=8.3); 2.78 (t, J=7.5); 1.99 (t, J=7.3); 1.8 (m).

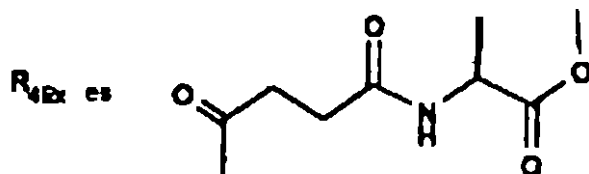
De manera análoga como se describe en el ejemplo 49a pero utilizando la materia prima apropiada, se obtienen los compuestos de la
 25 fórmula I, en donde R_{4EX} es como se describe en la TABLA 6 de abajo,

teniendo $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, RT) o m.p. como se define en la TABLA 6:

TABLA 6

Ejemplo	R_{4EX}	m.p./ $^1\text{H-NMR}$
50		11.98 (br, 1H); 8.83 (d, $J=5.3$, 1H); 8.12-8.11 (m, 1H); 8.10-8.08 (m, 1H); 8.01 (d, $J=5.3$, 1H); 7.78 (d, $J=8.3$, 2H); 7.65-7.62 (m, 1H); 7.57 (t, $J=7.8$, 1H); 7.45 (d, $J=8.3$, 2H); 2.70 (t, $J=7.5$, 2H); 2.19 (t, $J=7.3$, 2H); 1.89-1.83 (m, 2H); 1.56-1.50 (m, 2H)
51		8.82 (d, $J=5.5$, 1H); 8.15 (d, $J=7.3$, 1H); 8.12-8.08 (m, 2H); 8.00 (d, $J=5.2$, 1H); 7.78 (d, $J=8.2$, 2H); 7.85-7.62 (m, 1H); 7.57 (t, $J=7.8$, 1H); 7.48 (d, $J=8.2$, 2H); 4.18 (quinteto, $J=7.2$, 1H); 3.05-2.95 (m, 2H); 2.58-2.52 (m, 2H); 1.22 (d, $J=7.3$, 3H)
52		12.40 (br., 1H); 8.83 (d, $J=5.5$, 1H); 8.11-8.08 (m, 2H); 8.05 (d, $J=7.3$, 1H); 8.02 (d, $J=5.5$, 1H); 7.78 (d, $J=8.8$, 2H); 7.64-7.62 (m, 1H); 7.57 (t, $J=7.8$, 1H); 7.47 (d, $J=8.2$, 2H); 4.16-4.09 (m, 1H); 2.80-2.78 (m, 2H); 2.18 (t, $J=7.3$, 2H); 1.89-1.81 (m, 2H); 1.17 (d, $J=7.3$, 3H)
53		8.78 (d, $J=5.2$, 1H); 8.09-8.08 (m, 2H); 7.97 (d, $J=5.2$, 1H); 7.95 (d, $J=7.5$, 1H); 7.83 (d, $J=8.5$, 2H); 7.84-7.82 (m, 1H); 7.57 (t, $J=7.8$, 1H); 7.52 (d, $J=8.5$, 2H); 4.80 (s, 2H); 4.28-4.18 (m, 1H); 4.01 (s, 2H); 1.24 (d, $J=7.0$, 3H)

Ejemplo 54

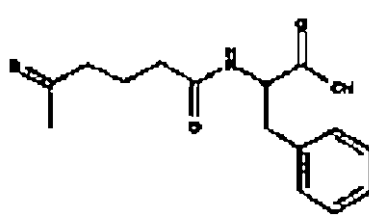
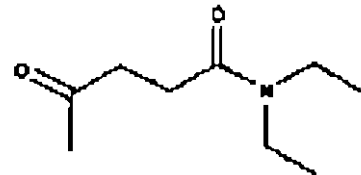
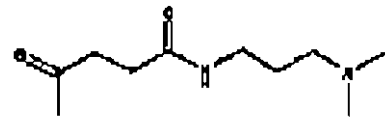
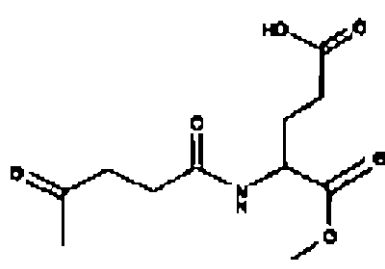


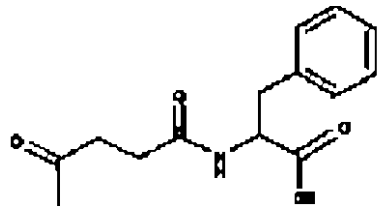
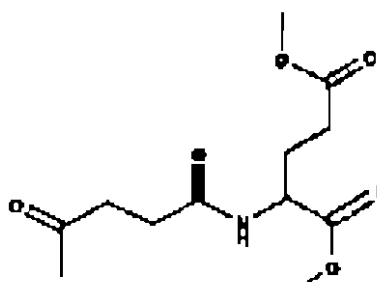
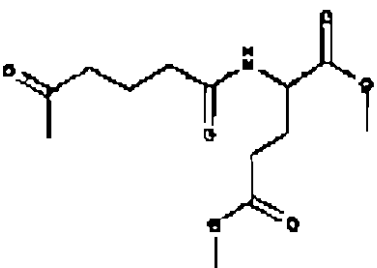
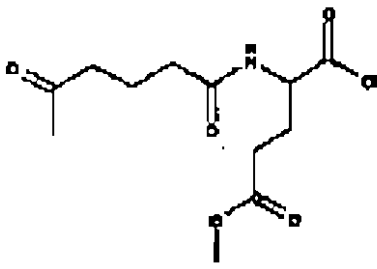
1.97 ml de amina diisopropiletilo se agregan por goteo a una
 5 mezcla de 2 g de N-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-trifluorometil-
 fenil)-amina, 1.21 ml de cloruro de succinilo y 10 mg de
 dimetilaminopiridina en CH_2Cl_2 . La mezcla se agita a RT, se enfría y 2 g
 de hidrocioruro de éster metilo de L-alanina se agregan. Se agregan 3.4
 ml de etilamina de diisopropilo por goteo a la mezcla y se agita más. La
 10 mezcla obtenida se diluye con etilacetato, se lava y se seca. El solvente
 se evapora y el producto se obtiene después de la cristalización (m.p.
 170.9°C).

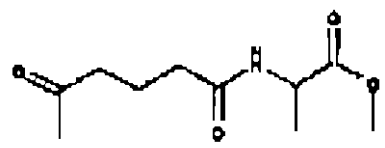
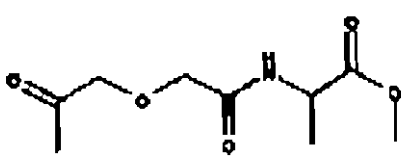
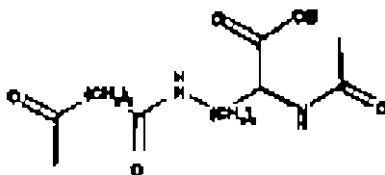
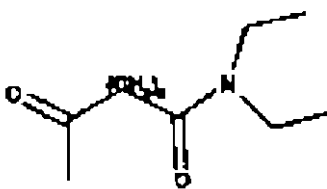
(d_6 -DMSO, 500 MHz, RT): 8.83 (d, J=5.3, 1H); 8.31 (d, J=7.0 1H); 8.12-
 8.08 (m, 2H); 8.01 (d, J=5.3, 1H); 7.79 (d, J=8.4, 2H); 7.64-7.62 (m, 1H);
 15 7.57 (t, J=7.9, 1H); 7.46 (d, J=8.2, 2H); 4.24 (quinteto, J=7.2, 1H); 3.58 (s,
 3H); 3.04-2.98 (m, 2H); 2.60-2.51 (m, 2H); 1.24 (d, J=7.3, 3H).

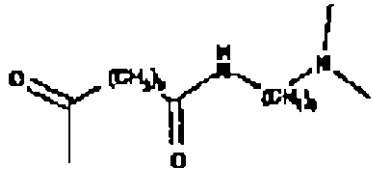
De manera análoga como se describe en el ejemplo 54 pero
 utilizando la materia prima adecuada, se obtienen los compuestos de la
 fórmula I, en donde R_4 es como se describe en la TABLA 7 de abajo.
 20 teniendo 1H NMR (d_6 -DMSO, 500 MHz, RT) o m.p. como se define en la
 TABLA 7:

TABLA 7

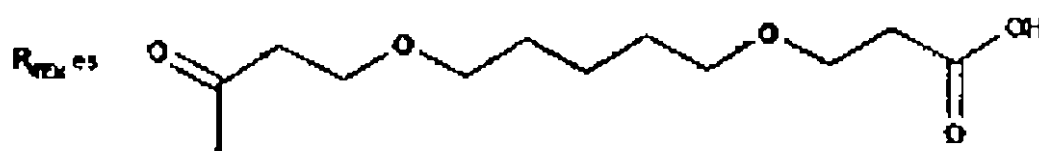
Ejemplo	R ₄ EX	m. p. / ¹ H-NMR
55		12.61 (br.); 8.82 (d, J=5.3, 1H); 8.09-8.08 (m, 3H); 8.01 (d, J=5.2, 1H); 7.78 (d, J=8.7, 2H); 7.63-7.61 (m, 1H); 7.45 (d, J=8.3, 2H); 7.21-7.13 (m, 5H); 4.40-4.35 (m, 1H); 3.00 (dd, J=13.9, 4.8, 1H); 2.78 (dd, J=13.8, 9.7, 1H); 2.68 (t, J=7.3, 2H); 2.12-2.08 (m, 2H); 1.78 (quinteto, J=7.3, 2H)
56		8.82 (d, J=5.5, 1H); 8.13-8.12 (m, 1H); 8.11-8.09 (m, 1H); 8.00 (d, J=5.2, 1H); 7.79 (d, J=8.2, 2H); 7.85-7.62 (m, 1H); 7.87 (t, J=7.9, 1H); 7.46 (d, J=8.2, 2H); 3.35-3.21 (m, 4H); 2.89-2.96 (m, 2H); 2.70-2.67 (m, 2H); 1.09 (t, J=7.0, 3H); 0.98 (t, J=7.0, 3H)
57		8.82 (d, J=5.3, 1H); 8.12-8.07 (m, 2H); 8.00 (d, J=5.3, 1H); 7.83 (t, J=5.6, 1H); 7.78 (d, J=8.8, 2H); 7.63 (m, 1H); 7.56 (t, J=7.8, 1H); 7.46 (d, J=8.6, 2H); 3.04-2.96 (m, 4H); 2.45 (m); 2.17 (t, J=7.2, 2H); 2.07 (s, 6H); 1.47 (quinteto, J=7.1, 2H)
58		(400 MHz): 8.82 (d, J=5.3, 1H); 8.31 (d, J=7.7, 1H); 8.11-8.08 (m, 2H); 8.01 (d, J=5.3, 1H); 7.77 (d, J=8.7, 2H); 7.64-7.61 (m, 1H); 7.56 (t, J=7.7, 1H); 7.44 (d, J=8.2, 2H); 4.28-4.23 (m, 1H); 3.58 (s, 3H); 2.97 (m, 2H); 2.62-2.48 (m); 2.25 (t, J=7.5, 2H); 1.90 (m, 1H); 1.78 (m, 1H)

59		12.84 (br); 8.82 (d, J=5.2, 1H); 8.21 (d, J=8.0, 1H); 8.11-8.07 (m, 2H); 8.01 (d, J=5.3, 1H); 7.77 (d, J=8.5, 2H); 7.64-7.61 (m, 1H); 7.56 (t, J=7.9, 1H); 7.45 (d, J=8.3, 2H); 7.22-7.11 (m, 5H); 4.40 (dt, 1H); 3.01 (dd, J=13.8, 5.1, 1H); 2.92, 2.88 (m, 2H); 2.38 (dd, J=13.7, 9.1, 1H); 2.55-2.43 (m)
60		8.83 (d, J=5.3, 1H); 8.30 (d, J=7.5, 1H); 8.12-8.08 (m, 2H); 8.01 (d, J=5.3, 1H); 7.78 (d, J=8.9, 2H); 7.64-7.62 (m, 1H); 7.57 (t, J=7.9, 1H); 7.45 (d, J=8.4, 2H); 4.27 (dt, J=5.3, 8.3, 1H); 3.59 (s, 3H); 3.56 (s, 3H); 3.04-2.98 (m, 2H); 2.62-2.49 (m, 2H); 2.38-2.31 (m, 2H); 1.99-1.92 (m, 1H); 1.83-1.76 (m, 1H)
61		8.83 (d, J=5.2, 1H); 8.19 (d, J=7.5, 1H); 8.11-8.07 (m, 2H); 8.02 (d, J=5.3, 1H); 7.78 (d, J=8.6, 2H); 7.64-7.62 (m, 1H); 7.57 (t, J=7.8, 1H); 7.47 (d, J=8.1, 2H); 4.22-4.18 (m, 1H); 3.55 (dos singletos, 6H); 2.78 (t, J=7.4, 2H); 2.30 (t, J=7.8, 2H); 2.18 (t, J=7.2, 2H); 1.96-1.84 (m, 3H); 1.80-1.72 (m, 1H)
62		8.83 (d, J=5.2, 1H); 8.10-8.07 (m, 2H); 8.05 (d, J=7.6, 1H); 8.01 (d, J=5.2, 1H); 7.78 (d, J=8.9, 2H); 7.63-7.61 (m, 1H); 7.57 (t, J=7.9, 1H); 7.47 (d, J=8.5, 2H); 4.15 (dt, J=5.0, 8.4, 1H); 3.54 (s, 3H); 2.78 (m, 2H); 2.30-

		2.27 (m, 2H); 2.18 (t, J=7.3, 2H); 1.98-1.80 (m, 1H); 1.88-1.82 (m, 2H); 1.78-1.70 (m, 1H)
63		8.83 (d, J=5.5, 1H); 8.20 (d, J=7.0, 1H); 8.11-8.08 (m, 2H); 8.02 (d, J=5.2, 1H); 7.78 (d, J=8.2, 2H); 7.65-7.62 (m, 1H); 7.57 (t, J=7.9, 1H); 7.47 (d, J=7.9, 2H); 4.21-4.15 (m, 1H); 3.54 (s, 3H)
64		8.78 (d, J=5.3, 1H); 8.15 (d, J=7.3, 1H); 8.09-8.07 (m, 2H); 7.97 (d, J=5.3, 1H); 7.84 (d, J=8.3, 2H); 7.65-7.62 (m, 1H); 7.58-7.55 (m, 1H); 7.52 (d, J=8.3, 2H); 4.90 (s, 2H); 4.35-4.28 (m, 1H); 4.02 (s, 2H); 3.58 (s, 3H); 1.25 (d, J=7.3, 3H)
65		8.82 (d, 1H); 8.12-8.07 (m, 2H); 8.02 (d, J=7.8, 1H); 8.00 (d, J=5.3, 1H); 7.84 (m, 1H); 7.77 (d, J=8.4, 2H); 7.63-7.61 (m, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.45 (d, J=8.2, 2H); 4.12-4.07 (m, 1H); 3.01-2.97 (m, 4H); 2.48-2.45 (m, 2H); 1.80 (s, 3H)
66		8.82 (d, J=5.3, 1H); 8.12-8.07 (m, 2H); 8.00 (d, J=5.3, 1H); 7.78 (d, J=8.3, 2H); 7.63 (m, 1H); 7.58 (t, J=7.9, 1H); 7.45 (d, J=8.1, 2H); 3.25-3.16 (m, 4H); 2.80 (t, J=7.3, 2H); 2.31 (t, J=7.3, 2H); 1.85 (quinteto, J=7.3, 2H); 1.00 (t, J=7.1, 3H); 0.82 (t, J=7.1, 3H)

67		8.83 (d, J=5.3, 1H); 8.11-8.07 (m, 2H); 8.01 (d, J=8.3, 1H); 7.80-7.73 (m, 3H); 7.62 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.45 (d, J=8.3, 2H); 2.95 (m, 2H); 2.75 (t, J=7.2, 2H); 2.05 (s)
----	---	--

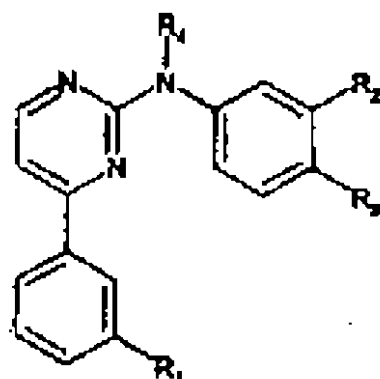
Ejemplo 68



- Una solución de 8.5 g de cloruro 3-[5-(2-Clorocarbonil-etoxi)-
 5 pentiloxi]-propionilo en 10 ml de CH_2Cl_2 se agrega por goteo a una mezcla
 de 1 g de N-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-amina,
 10 mg de dimetilaminopiridina y 2.7 ml de etilamina de diisopropilo en
 CH_2Cl_2 . La mezcla obtenida se agita a RT, se enfria y se agregan
 acetonitrilo y agua; la mezcla se agita más. La mezcla obtenida se extrae
 10 con etilacetato. Una fase orgánica formada se lava, se seca, el solvente
 se elimina y el producto se obtiene. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 500 MHz, RT):
 8.83 (d, J=5.2, 1H); 8.12 (t, J=1.9, 1H); 8.10 (dt, J=7.6, 1.5, 1H); 8.02 (d,
 J=5.4, 1H); 7.79 (d, J=8.3, 2H); 7.64 (m, 1H); 7.57 (t, J=7.9, 1H); 7.44 (d,
 J=8.1, 2H); 3.88 (t, J=6.4, 2H); 3.51 (t, J=6.4, 2H); 3.03 (t, J=6.5, 2H); 2.39
 15 (t, J=6.3, 2H); 1.47-1.38 (m, 4H); 1.26-1.21 (m, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en donde

R₁ es halógeno o halo(C₁₋₄)alquilo,

R₂ es hidrógeno o halo(C₁₋₄)alquilo,

R₃ es halógeno o halo(C₁₋₄)alquilo,

R₄ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₈), hidroxialquilo(C₁₋₃) o un grupo

de la fórmula

10

-CO-R₅,

-CO-(CH₂)_n-OR₆,

-CO-CO-R₇,

-CO-CO-OR₈,

-CO-N(R₉R₁₀),

15

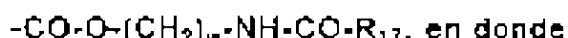
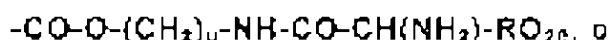
-CO-(CH₂)_n-CO-R₁₁,

-CO-(CHR₁₂)-O-(CH₂)_o-CO-R₁₁,

-CO-(CH₂)_p-O-(CH₂)_q-O-(CH₂)_r-R₁₆,

-CO-O-(CH₂)_s-O-CO-R₁₇,

-CO-O-(CH₂)_t-N(R₁₈R₁₉),



R_6 es hidrógeno, alquilo (C_{1-8}), cicloalquilo (C_{3-8}), amina, alquilamino (C_{1-4}), di(C_{1-4})alquilamino, arilo o heterociclo que es un sistema de anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O u S,

R_7 es hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-8}), arilo, alquilo (C_{1-4}) sustituido por heterociclo que es un sistema de anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S, amino (C_{1-8})alquilo, (C_{1-4})alquilamino (C_{1-8})alquilo, di(C_{1-4})alquilamino (C_{1-8})alquilo, hidroxil (C_{1-8})alquilo, hidroxil (C_{1-4})alquilamino (C_{1-8})alquilo o un residuo de aminoácido, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$,

R_7 y R_8 independientemente entre sí son alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-8}), arilo o heterociclo el cual es un sistema de anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, o S,

R_9 y R_{10} independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo (C_{1-4}) o uno de R_9 y R_{10} es hidrógeno y el otro es cicloalquilo (C_{3-8}), alquilo (C_{1-4}), arilo o heterociclo,

R_{11} es alquilo (C_{1-4}), $-\text{OR}_{12}$, $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, un aminoácido, un alquiléster (C_{1-4}) del mismo o un di(C_{1-4})alquiléster del mismo,

R_{12} es hidrógeno o alquilo (C_{1-2}),

R_{13} y R_{14} independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), amina (C_{1-8})alquilo, (C_{1-4})alquilamino (C_{1-8})alquilo, di(C_{1-4})

4) alquilamino(C₁₋₄)alquilo,

R₁₆ es hidrógeno o alquilo(C₁₋₄),

R₁₆ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), carboxilo o éster carboxílico,

R₁₇ es amino(C₁₋₄)alquilo, (C₁₋₄)alquilamino(C₁₋₄)alquilo o di(C₁₋

5 4) alquilamino(C₁₋₄)alquilo,

R₁₈ es hidrógeno o alquilo(C₁₋₄),

R₁₈ es hidroxil(C₁₋₄)alquilo,

R₂₀ es alquilo(C₁₋₄) o hidroxil(C₁₋₄)alquilo,

m es 0 a 4,

10 n es 2 a 8,

o es 0 a 4,

p es 0 a 4,

q es 1 a 8,

r es 0 a 4,

15 s es 1 a 4,

t es 1 a 4,

u es 1 a 6 y

w es 1 a 6.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado

20 porque

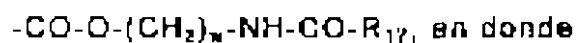
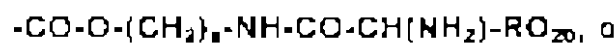
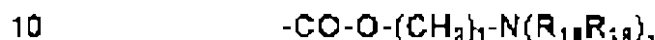
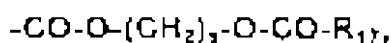
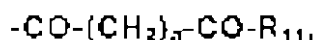
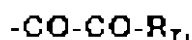
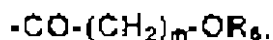
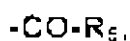
-R₁ es cloro o trifluorometilo,

-R₂ es hidrógeno o trifluorometilo,

-R₃ es cloro, fluoro o trifluorometilo,

-R₄ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), por ejemplo, metilo, hidroxil(C₁₋

25 4)alquilo, por ejemplo, hidroxietilo, o un grupo de la fórmula



R_2 es hidrógeno, alquilo (C_{1-2}), cicloalquilo (C_{3-6}), dimetilamino, fenilo o heterociclilo que es un sistema de anillo heterocíclico de 5
15 miembros que tiene O como un heteroátomo, por ejemplo, tetrahidropirano,

R_6 es hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), alquilo (C_{1-2}) sustituido por heterociclo que es un sistema de anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, u O, por ejemplo,
20 incluyendo pirrolidina no sustituida, morfolina, y piperazina y piperazina sustituida por ejemplo, por alquilo (C_{1-2}) o hidroxialquilo (C_{1-2}); amino (C_{1-4}) alquilo, (C_{1-2}) alquilamino (C_{1-4}) alquilo, di (C_{1-2}) alquilamino (C_{1-4}) alquilo, hidroxí (C_{1-3}) alquilo, hidroxí (C_{1-2}) alquilamino (C_{1-2}) alquilo o un residuo de aminoácido, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$,

25 R_7 y R_8 independientemente entre sí son alquilo (C_{1-2}) o fenilo,

R₉ y R₁₀ independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo(C₁₋₂),

R₁₁ es alquilo(C₁₋₂), -OR₁₂, -NR₁₃R₁₄, un aminoácido, un alquiléster(C₁₋₂) del mismo o un di(C₁₋₂)alquiléster del mismo, 5 preferentemente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste de alanina, fenilalanina, ácido glutámico y lisina, en donde la unión se efectúa por medio de un grupo α-amino o en el caso de por ejemplo, lisina por medio del grupo κ-amino,

R₁₂ es hidrógeno o alquilo(C₁₋₂),

10 R₁₃ y R₁₄ independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo(C₁₋₂), amino(C₁₋₄)alquilo, (C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₄)alquilo, di(C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₄)alquilo,

R₁₆ es hidrógeno o alquilo(C₁₋₂),

R₁₆ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₂), carboxilo o éster carboxílico,

15 R₁₇ es amino(C₁₋₂)alquilo,

R₁₈ es hidrógeno o alquilo(C₁₋₂),

R₁₉ es hidroxil(C₁₋₂)alquilo,

R₂₀ es alquilo(C₁₋₂) o hidroxil(C₁₋₂)alquilo,

m es 0 a 1,

20 n es 2 a 4,

o es 0 a 1,

p es 0 a 2,

q es 2 a 5,

r es 0 a 2,

25 s es 2,

t es 2,

u es 1 a 3 y

w es 1 a 3.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2,
5 caracterizado porque es un compuesto de la fórmula I en donde

-R₁ es cloro,

-R₂ es hidrógeno,

-R₃ es trifluorometilo y

-R₄ es hidrógeno.

10 4. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2,
caracterizado porque es un compuesto de la fórmula I en donde

-R₁ es cloro,

-R₂ es hidrógeno,

-R₃ es trifluorometilo y

15 -R₄ es un grupo de la fórmula -CO-O-(CH₂)₂-N[(C₂H₅OH)(CH₃)].

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones
1 a 4 en la forma de una sal.

6. El uso de un compuesto según cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 5 en la preparación de un medicamento para la terapia
20 de enfermedades mediadas por síntesis de IgE, enfermedades
autoinmunes, enfermedades gastrointestinales y rechazo crónico de
transplantes.

7. Un método para el tratamiento de enfermedades
mediadas por la síntesis de IgE, enfermedades autoinmunes,
25 enfermedades gastrointestinales y rechazo crónico de transplantes cuyo

- 55 -

método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, a un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para utilizarse como una preparación farmacéutica.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en asociación con al menos un excipiente farmacéutico.

10. El uso de una amina, la cual esté sustituida por:

10 -pirimidina sustituida por fenilo; y

-fenilo; y

-un tercer sustituyente, por ejemplo, R_4 es como se define en la reivindicación 1 a 5.

15 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por la síntesis de IgE, enfermedades autoinmunes, enfermedades gastrointestinales y rechazo crónico de trasplantes.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 00973	
International Application No.	
31 JAN 2003	(31 01 2003)
International Filing Date	
EUROPEAN PATENT OFFICE	
PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 4 -32249A/32651/NFI	

Box No. I TITLE OF INVENTION Substituted amines as hE inhibitors	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

*Ro/EP

**Ro/EP

Sheet No. ... 4 ...

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) BULUSU, Murty Hochbergstrasse 38 2380 Perchtoldsdorf Austria	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) ETTMAYER, Peter Schillerpromenade 7/13 1230 Wien Austria	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) WEIGAND, Klaus Einsiedeleigasse 18/4 1130 Wien Austria	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) WOISETSCHLÄGER, Max Balthasar-Krauss-Gasse 44/3 2380 Perchtoldsdorf Austria	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ **AF** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT **SI**⁸⁸
- ☐ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

88 Ro/EP

National Patent (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|--|---|--|
| ☒ AK United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SE Sweden |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SG Singapore |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SI Slovenia ⁸⁹ |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ ZA South Africa |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☐ ZM Zambia |
| ☒ FI Finland | ☒ MZ Mozambique | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

89 Ro/EP

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet

- ☒ **VG** Saint Vincent and the Grenadines
- ☐
- ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that these additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*
 - (ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
 - (vi) *if, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

Sheet No. ...5...

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
Item (1) 1 February 2002 (01.02.02)	0202381.0 ✓	Great-Britain ¹ ✓ GB ⁴¹		
Item (2) 20 September 2002 (20.09.02)	0221953.3 ✓	Great-Britain ¹ ✓ GB ⁴¹		
Item (3)				
Item (4)				
Item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(II)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- ☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor :
- ☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent :
- ☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :
- ☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :
- ☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosure or exceptions to lack of novelty :

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) the following number of sheets in paper form:

request (including declaration sheets) : 8
 description (excluding sequence listing part) : 29
 claims : 5
 abstract : 1
 drawings : 0

Sub-total number of sheets : 41

sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : 0

Total number of sheets : 41

(b) sequence listing part of description filed in computer readable form

(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

- | | | |
|---|---|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | : | 1 |
| 2. ☒ original separate power of attorney | : | 1 |
| 3. ☐ original general power of attorney | : | |
| 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 38871 + 46171 | : | 2 |
| 5. ☐ statement explaining lack of signature | : | |
| 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (2) | : | 2 |
| 7. ☐ translation of international application into (language): | : | |
| 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material | : | |
| 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) | : | |
| (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) | : | |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter | : | |
| (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column | : | |
| 10. ☐ other (specify): | : | |

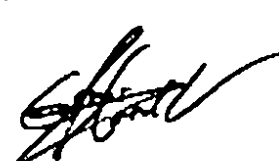
Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)

In the name of the applicants
 The representative



20.12.2002

GROS, Florent AV 38871 + 46171

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:

(31.01.03)

31 JAN 2003

2. Drawings:

☐ received☐ not received

3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:

4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):

5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /

6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the second copy by the International Bureau:

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32249A/32651/NFI	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmitted International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/ 00973	International filing date (day/month/year) 31/01/2003	(Earlier) Priority Date (day/month/year) 01/02/2002
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 20.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PIRANYLPYRIMIDINE AMINES AS IGF INHIBITORS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 30.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒

None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/00973

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

An amine, which is substituted γ phenyl-substituted pyrimidin, and phenyl, and a third substituent and its use as an immunoglobulin G (IgG) inhibitor.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00973

74

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/505 C07D239/42 C07D401/12 C07D405/12 A61P1/00
A61P37/00 A61P37/06 A61P37/08

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 052 238 A (SHIONOGI & CO) 15 November 2000 (2000-11-15) claims 1,13 -----	1-10
A	WO 99 35140 A (WOISETSCHLAEGER MAX ;ETTMAYER PETER (AT); NOVARTIS ERFIND VERWALT) 15 July 1999 (1999-07-15) claim 1 -----	1-10

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

E earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 May 2003

Date of mailing of the international search report

21/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, L

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 10 (part)

Present claim 10 relates to the use of an extremely large number of possible compounds. In fact, this claim contains so many options that a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search impossible. Consequently, the search has been carried out for those part of claim 10 which does appear to be clear, namely to part of claim 10 relating to the use of an amine which is substituted by

- phenyl-substituted pyrimidin-2-yl, the phenyl having a substituent (other than H) in the meta position
- phenyl having a substituent (other than H) in the para position
- R4 as defined in claim 1 to 5

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/00973

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 7 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 10 (part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remarks on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00973

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1052238	A	15-11-2000	AU 742641 B2 10-01-2002
			AU 1983799 A 16-08-1999
			BR 9908539 A 05-12-2000
			CA 2318368 A1 05-08-1999
			EP 1052238 A1 15-11-2000
			HU 0103304 A2 28-02-2002
			NO 20003706 A 14-09-2000
			PL 341984 A1 07-05-2001
			CN 1295548 T 16-05-2001
			WO 9938829 A1 05-08-1999
			TR 200002225 T2 21-12-2000
WO 9935140	A	15-07-1999	AU 2516199 A 26-07-1999
			WO 9935140 A1 15-07-1999
			ZA 9900160 A 12-07-1999

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/

PCT

CHAPTER II

DEMAND

Under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty,
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of
international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and
hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Localisation of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4-32249A/32861/NF1	
International application No. PCT/EP 03/00973	International filing date (day/month/year) 31 January 2003 (31.01.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 1 February 2002 (01.02.02)	
Title of invention PHENYL-PYRIMIDINE AMINES AS ICE INHIBITORS			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's identification No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BULUSU, Murty Hochbergstrasse 38 2380 Perchtoldsdorf AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

(If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

ETTMAYER, Peter
Schillerpromenade 7/13
1230 Wien
AT

State (that is, country) of nationality:
AT

State (that is, country) of residence:
AT

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

WEIGAND, Klaus
Einsiedeleigasse 18/4
1130 Wien
AT

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
AT

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

WOISETSCHLÄGER, Max
Balthasar-Krauss-Gasse 44/3
2380 Perchtoldsdorf
AT

State (that is, country) of nationality:
AT

State (that is, country) of residence:
AT

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. 4

International application No.
PCT/EP 03/00973

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only
received not received

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



18.07.2003

GRUBB, Philip AV 36871 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPPEA on:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the (2J11/2001))

Applicant's or agent's file reference 4-32249A/32651/NFI	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IP/EA/16)	
International application No. PCT/EP 03/00973	International filing date (day/month/year) 31/01/2003	Priority date (day/month/year) 01/02/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/505		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been appended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ New-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21/07/2003	Date of completion of this report 23/09/2003
Name and mailing address of the (PPA)  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Te: 523656 exten d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IP/EA/009 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP 03/00973

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 88.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

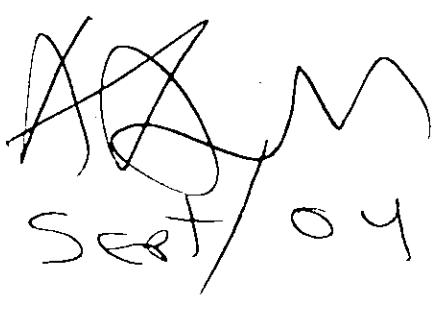
In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04085302 00000000 Folios: 83
Fecha (AMD): 2004-09-01 16:30:01
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se 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 o 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 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:


Sept/04

Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Número : 17398

Fecha : 18/04/1997

Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)

País : CH SUIZA

Ciudad : 3 BASILEA

Represent: S Sustituir: S Desistir: S

No. Radicación : 97 19953 Clase: 0 Seey: 0 Seacc: 0

seencia	Código	Ctr	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE IGNACIO

Encontrados (1/1) registro(s)

2020
Bogotá D.C.

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE.
Apoderado(a)
NOVARTIS AG.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-85802
	Solicitud internacional	PCT/EP03/00973
	Fecha inicio fase nacional	01/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1460
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D.C., 10 SET. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044