



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-107259

1. EXPEDIENTE No.

4. TÍTULO

" OLEAS TRISUSTITUTAS COMO INHIBIDORES
DE CITOCINA "

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

COD 239/48
AG. 12 31/186

1. SOLICITANTE

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO

ESTADOS UNIDOS

1. APODERADO

ALVARO CORREA ORDONEZ
T.P. 20281.

2. BOGOTÁ, D. C.,

OCTUBRE 23, 2006

PETITORIO

00001

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Rad: 06-107259-00000-0000
Fee: 2006-10-23 18:06:13 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION

cación

Folios: 178

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

22/11/06

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Dirección: One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500 Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79.143.366 de Usaquén TP 20.281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: BRUJEL, Todd Andrew ; TOWNES, Jennifer Anne; CLARK, Michael Philip; SABAT, Mark; GOLEBIEWSKI, Adam; DE, Birwanath; BERBERICH, Stephen Matthew; BOSCH, Gregory Kent

Dirección: 7997 Green View Ct., West Chester, OH 45069 USA; 2896 Erin Ct., Loveland, OH 45140 USA; 8941 Galecrest Drive, Maineville, OH 45039 USA; 9791 Hayfield Ct., Loveland, OH 45140 USA; 10263 Fawncrest Court, Loveland, OH 45140 USA; 11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, OH 45241 USA; 48 Wrigth Ct., Alexandria, KY 41001 USA; 7423 Wethersfield Dr., West Chester, OH 45069 USA., respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense, Polaca, Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense, respectivamente

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/013869

Fecha 20-ABR-05

Publicación Internacional No. WO 2005/105758

Fecha 10-NOV-05

⑥ Título (54)

UREAS TRISUSTITUTAS COMO INHIBIDORES DE CITOCINA

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 239/48; 405/12; A61K 31/506; A61P 29/00

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

22-ABR-04

(31) Número de Solicitud

60/564.745

⑨

Comprobante de pago No. 06-72867

Fecha 20-SEP-06

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

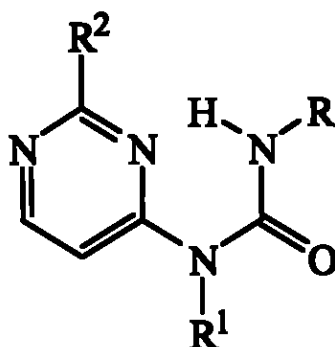
ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ 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 del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 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: Extracto publicación, propleitario y temático y reporte de búsqueda Internacional

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: [Signature]

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

022
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-107259-00000-0000
Fec: 2008-10-23 16:08:13 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 178

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 72,867
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PGO
ORLANDO LINARES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49111009	20/09/2006	57,058,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	463,000.

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

nnnnn/ 4

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2807061 de un documento escrito en inglés efectuada el día 28 de julio de 2006 por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

Poder otorgado por THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Texto en inglés y en español mediante el cual, **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY** domiciliada en One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio, 45202, por el presente otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA** de la firma Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Avenida 82 N° 10-62, piso 6, Bogotá, Colombia.

Dado y suscrito el 15 de mayo de 2006

(Firmado) Steven W. Miller

Steven W. Miller
JAIAR A. GARAVITO B.

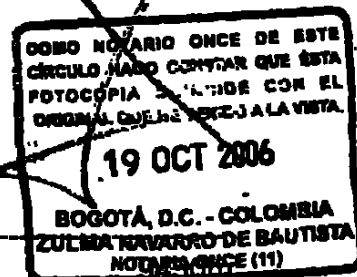
CERTIFICACIÓN NOTARIAL. Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario Diane M. Lang, certifica la existencia legal de la sociedad **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**, para efectos de lo cual se ha basado en: Resolución de la Junta de fecha julio 28 de 2000.

(Firmado) Diane M. Lang, Notario Público

(Aparece sello que dice: "Diane M. Lang. Notario Público, Estado de Ohio. Mi comisión vence el 14 de diciembre de 2009")(Sello que dice: "Sello notarial. Estado de Ohio")

Estados Unidos de América)
Estado de Ohio)
Condado de Hamilton)

Declaración juramentada



Yo, Diane M. Lang, Notario Público en y para el Estado de Ohio, certifico que el poder anexo es el documento original con la firma de Steven W. Miller. Está completo y es el documento original.

nnn² 5

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)
ESTADO DE OHIO) DECLARACION JURAMENTADA
CONDADO DE HAMILTON)

Mayo 01, 2006

(Aparece sello que dice: "Sello notarial. Estado de Ohio"

(Firmado) Diane M. Lang, Notario Público, Estado de Ohio. Mi comisión vence el
14 de diciembre de 2009

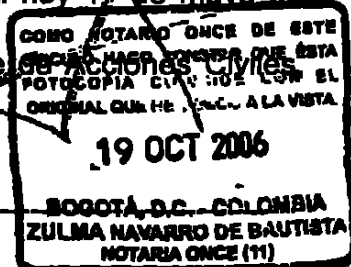
ESTADO DE OHIO)
CONDADO DE HAMILTON) Declaración juramentada

Yo, GREGORY HARTMANN, Secretario de la Corte

ESTADO DE OHIO)
CONDADO DE HAMILTON) Declaración juramentada

YO, GREGORY HARTMANN, Secretario de la Corte de Acciones Civiles, siendo ésta una corte que lleva registro de sus actuaciones para el mencionado condado y que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que DIANE M. LANG, quien suscribe el documento anexo era en ese momento un NOTARIO PÚBLICO, debidamente comisionado y juramentado y en el momento de hacer dicho reconocimiento, prueba o declaración juramentada, residía en el mencionado condado y era como tal, un funcionario de dicho estado, debidamente autorizado por las leyes del mismo para recibirlos y certificarlos, así como para recibir y certificar la prueba y reconocimiento de escrituras y de otros documentos escritos que deban registrarse en dicho estado, y que se da y deberá darse plena fe y crédito a sus actos oficiales. Certifico además que me encuentro bien familiarizado con su letra y realmente creo que la firma en el certificado anexo es su firma auténtica. Certifico también que en este Estado no se exige archivar la impresión del sello notarial.

EN FE DE LO CUAL, he estampado mi firma y sello oficial hoy 17 de mayo de 2006. (Firmado) Gregory Hartmann, Secretario de la Corte de Acciones Civiles
Condado de Hamilton, Ohio



APOSTILLA

3
6
nnnnn

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por GREGORY HARTMANN
3. Quien actúa en calidad de Secretario de la Corte de Acciones Civiles
4. Lleva el sello de la Corte de Acciones Civiles

Certificado

5. En Columbus, Ohio
6. El 24 de mayo de 2006
7. Por el Secretario de Estado de Ohio
8. N° 233181
9. Sello (Aparece sello redondo que dice: "EL SELLO DEL SECRETARIO DE ESTADO DE OHIO")
10. Firma (firmado) J. Keneth Blackwell, Secretario de Estado de Ohio

Jaime A. Garavito P
JAIME A. GARAVITO P
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
RESOLUCIÓN N° 034 DE ENERO DE 1983
EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA

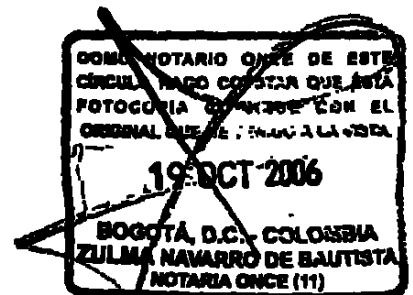
Esta certificación certifica solamente la autenticidad de la firma del funcionario que firmó el documento, la capacidad en la que actuó dicho funcionario y cuando sea apropiado, la identidad del sello que lleva el documento. Esta certificación no implica que el contenido del (de los) documento (s) sea correcto, ni que tenga la aprobación de esta oficina.

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

Jaime A. Garavito P

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia



BOGDM5 # 55405

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Hamilton County

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6. May 24, 2006

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 233181

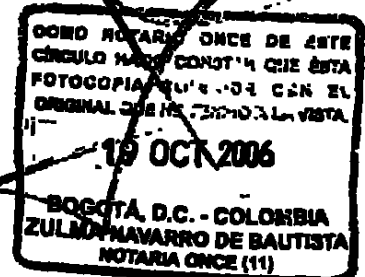
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



J. Kenneth Blackwell
J. Kenneth Blackwell
Secretary of State of Ohio

This certification certifies only the authenticity of the signature of the official who signed the document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification does not imply that the contents of the document(s) are correct, nor that they have the approval of this office.



9430m

nnny/3

I, Diane M. Lang, a Notary Public in and for the State of Ohio, do certify the attached Power of Attorney is the original document with the signature of Steven W. Miller. It is complete and the original document.

UNITED STATES OF AMERICA }
STATE OF OHIO) SS
COUNTY OF HAMILTON }

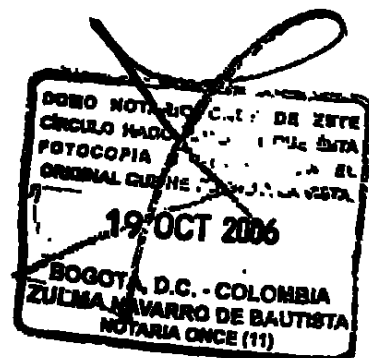
May 1, 20 06

STATE of OHIO }
COUNTY OF HAMILTON) ss.

I, GREGORY HARTMANN Clerk of the Common Pleas Court, the same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that DIANE M LANG Esq., whose name is subscribed to the attached certificate was at the time a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn, and at the time of taking said acknowledgement, proof or affidavit, was residing in said county, and was, as such, an officer of said state, duly authorized by the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgement of deeds and other instruments in writing to be recorded in said state, and that full faith and credit are and ought to be given to his official acts; and I further certify that I am well acquainted with his handwriting, and truly believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature. I further certify that the impression of the notary seal is not required in this state.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my official seal this 17TH day of MAY, 20 06

7/1/06 **GREGORY HARTMANN**
Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio



nnng A

9430m

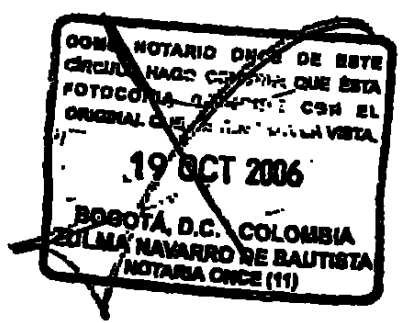
I, Diane M. Lang, a Notary Public in and for the State of Ohio, do certify the attached Power of Attorney is the original document with the signature of Steven W. Miller. It is complete and the original document.

UNITED STATES OF AMERICA }
STATE OF OHIO) SS
COUNTY OF HAMILTON }

May 1, 20 06



Diane M. Lang
DIANE M. LANG
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DECEMBER 14, 2009



10
nnnnw**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned.

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Name of the Companydomiciled in
One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati,
Ohio 45202
Address, city, state, country

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 15th day of May of 2006

Signature of the person issuing the Power

**PODER DE ABOGADO**

La abajo firmada,

THE PROCTER & GAMBLE COMPANYdomiciliada en One Procter & Gamble Plaza,
Cincinnati, Ohio 45202

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

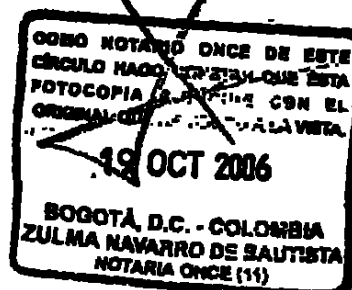
con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseññas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 15 días del mes de Mayo de 2006

Firma de la persona que firma el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 15 day of May
2006, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Steven W. Miller

of legal age and domiciled in

Ohio, USA
Address, city, state, country

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Position of the person issuing the Power
Assistant Secretary
of the judicial person Name of the Company

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

4. That the judicial person Name of the Company
having its home office in THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio
45202 Address, city, state, country

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification) Board resolution dated July 28, 2000

Diane M. Long

DIANE M. LONG
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
My Commission Expires 12/14/2009

Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 15 días del mes de Mayo
de 2006, el suscrito Notario

DA FE

1 Que Steven W. Miller

mayor y domiciliado en

Ohio, Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

4 Que la persona jurídica
con sede en

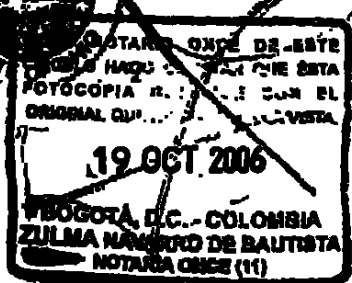
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de la Junta de fecha
28 de julio de 2000



.. 00015 12

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 November 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/105758 A1

(51) International Patent Classification²: C07D 239/48, 405/12, A61K 31/506, A61P 29/00

(21) International Application Number:
PCT/US2005/013869

(22) International Filing Date: 20 April 2005 (20.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
60/564,745 22 April 2004 (22.04.2004) US

(74) Common Representative: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY; c/o T. David Reed, The Procter & Gamble Company, Winton Hill Business Center, 6110 Center Hill Road, Cincinnati, OH 45224 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): THE PROCTER & GAMBLE COMPANY [US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BRUGEL, Todd, Andrew [US/US]; 7997 Green View Ct., West Chester, OH 45069 (US). TOWNES, Jennifer, Anne [US/US]; 2896 Erin Ct., Loveland, OH 45140 (US). CLARK, Michael, Philip [US/US]; 8941 Galecrest Drive, Maineville, OH 45039 (US). SABAT, Mark [US/US]; 9791 Hayfield Ct., Loveland, OH 45140 (US). GOLEBIOWSKI, Adam [PL/US]; 10263 Ferncrest Ct., Loveland, OH 45140 (US). DE, Bhawanath [US/US]; 11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, OH 45241 (US). BERBERICH, Stephen, Matthew [US/US]; 48 Wright Ct., Alexandria, KY 41001 (US). BOSCH, Gregory, Kent [US/US]; 7423 Wethersfield Dr., West Chester, OH 45069 (US).

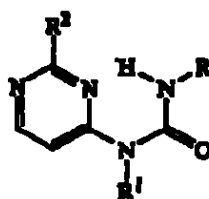
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TRI-SUBSTITUTED UREAS AS CYTOKINE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to 1, 1, 3-tri-substituted ureas having the formula: (I) wherein R, R¹ and R² are as defined in the claims, which inhibit the extracellular release of inflammatory cytokines, said cytokines responsible for one or more human or higher mammalian disease states. The present invention further relates to compositions comprising said 1, 1, 3-tri-substituted ureas which inhibit the extracellular release of inflammatory cytokines, and methods for preventing, abating, or otherwise controlling enzymes which are understood to be the active components responsible for the herein described disease states.

WO 2005/105758 A1

TRI-SUBSTITUTED UREAS AS CYTOKINE INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to 1-(*N*-substituted aryl)-1-*N*-(2-substituted pyrimidin-4-yl)-3-*N*-(alkyl or substituted alkyl) ureas which inhibit the extracellular release of inflammatory cytokines, said cytokines responsible for one or more human or higher mammalian disease states. The present invention further relates to compositions comprising said *N*-1,1,3-tri-substituted ureas and methods for preventing, abating, or otherwise controlling enzymes which are understood to be the active components responsible for the herein described disease states.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Interleukin -1 (IL-1) and Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) are among the important biological substances known collectively as "cytokines." These molecules are understood to mediate the inflammatory response associated with the immunological recognition of infectious agents.

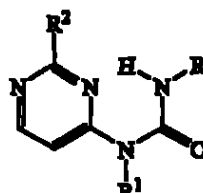
These pro-inflammatory cytokines are suggested as important mediators in many disease states or syndromes, *inter alia*, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, inflammatory bowel disease (IBD), septic shock, cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory disease, cachexia, psoriasis, and therefore are responsible for the progression and manifestation of human disease states.

There is therefore a long felt need for compounds and pharmaceutical compositions which comprise compounds, which can block, abate, control, mitigate, or prevent the release of cytokines from cells which produce them.

SUMMARY OF THE INVENTION

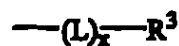
The present invention meets the aforementioned needs in that it has been surprisingly found that certain 1-(*N*-substituted aryl)-1-*N*-(2-substituted pyrimidin-4-yl)-3-*N*-(alkyl or substituted alkyl) ureas are effective for inhibiting release of inflammatory cytokines, *inter alia*, interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF- α) from cells and thereby preventing, abating, or otherwise controlling enzymes which are proposed to be the active components responsible for the herein described disease states.

The first aspect of the present invention relates to compounds, including all enantiomeric and diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, said compounds having the formula:



wherein R is substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ linear or branched alkyl;

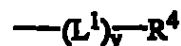
R¹ has the formula:



R³ is a unit selected from the group consisting of:

- i) substituted or unsubstituted C₃-C₁₀ carbocyclic;
- ii) substituted or unsubstituted C₆-C₁₀ aryl;
- iii) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heterocyclic; and
- iv) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heteroaryl;

R² has the formula:



R⁴ is a unit selected from the group consisting of:

- i) hydrogen;
- ii) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ linear or branched hydrocarbyl;
- iii) substituted or unsubstituted C₃-C₁₀ carbocyclic;
- iv) substituted or unsubstituted C₆-C₁₀ aryl;
- v) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heterocyclic; and
- vi) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heteroaryl;

L and L¹ are linking groups each of which are independently selected from the group consisting of:

- i) -C(R⁵)₂;
- ii) -NR⁵-; and
- iii) -O-;

each R⁵ is hydrogen, C₁-C₄ linear or branched alkyl; or two R⁵ units can be taken together to form a carbonyl unit;

nnn 15 15

the indices x and y are each independently 0 or 1.

The present invention further relates to compositions or formulations which comprise the inflammatory cytokine release-inhibiting compounds according to the present invention. In general, the compositions of the present invention comprise:

- a) an amount of one or more 1,1,3-tri-substituted ureas and derivatives thereof according to the present invention which are effective for inhibiting release of inflammatory cytokines; and
- b) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

The pharmaceutical compositions are directed to one or more diseases related to inflammatory cytokine release, among others, are those chosen from osteoarthritis, rheumatoid arthritis, diabetes, human immunodeficiency virus (HIV) infection, pain (analgesia providing compositions), psoriasis, and inflammatory bowel disease (IBD).

The present invention further relates to methods for controlling one or more diseases in humans or higher mammals, *inter alia*, diseases chosen from osteoarthritis, rheumatoid arthritis, diabetes, human immunodeficiency virus (HIV) infection, pain (analgesia providing compositions), psoriasis, and inflammatory bowel disease (IBD). The methods comprise administering to a human or higher mammal in need of relief an effective amount of one or more 1,1,3-trisubstituted ureas as described herein below.

The present invention also provides a method for preparing the 1,1,3-trisubstituted ureas (analogs) of the present invention.

These and other objects, features, and advantages will become apparent to those of ordinary skill in the art from a reading of the following detailed description and the appended claims. All percentages, ratios and proportions herein are by weight, unless otherwise specified. All temperatures are in degrees Celsius ($^{\circ}$ C) unless otherwise specified. All documents cited are in relevant part, incorporated herein by reference; the citation of any document is not to be construed as an admission that it is prior art with respect to the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention addresses several unmet medical needs, *inter alia*;

- 1) Providing pharmaceutical compositions capable of effectively blocking inflammatory cytokine production from cells, which thereby allows for the

mitigation, alleviation, control, abatement, retardation, or prevention of one or more disease states or syndromes which are related to the extracellular release of one or more cytokines;

- a) Affecting the release of Interleukin-1 (IL-1): implicated as the molecule responsible for a large number of disease states, *inter alia*, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, as well as other disease states which relate to connective tissue degradation;
 - b) Affecting inducible Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression: inhibitors of cytokine release are proposed as inhibitors of inducible COX-2 expression, which has been shown to be increased by cytokines.
- 2) Providing pharmaceutical compositions which are efficacious in affecting the release of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α): This pro-inflammatory cytokine is suggested as an important mediator in many disease states or syndromes, *inter alia*, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, inflammatory bowel disease (IBD), septic shock, cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory disease, and cachexia.
 - 3) Providing a pharmaceutical composition which is efficacious in providing analgesia, or otherwise relieving pain in humans and higher mammals.

These and other unmet medical needs are surprisingly resolved by the compounds of the present invention, which are capable of selectively affecting one or more disease states, conditions, or syndromes caused or affected by the extracellular release of cytokines.

Although each compound will not be effective against each and every disease state affected by the extracellular release of cytokines, nevertheless, the formulator is left to selecting the compound and make-up of a pharmaceutical composition used to treat the selected condition or illness non-limiting examples of which are described herein below.

The present invention relates to 1,1,3-tri-substituted ureas, for example, 1-(3-substituted aryl)-1-(2-substituted-pyrimidin-4-yl)-3-alkyl ureas, 1-(2-substituted aryl)-1-(2-substituted-pyrimidin-4-yl)-3-alkyl ureas, 1-(2,6-disubstituted substituted aryl)-1-(2-substituted-pyrimidin-4-yl)-3-alkyl ureas, and the like which are suitable for mediating, controlling or otherwise inhibiting the extracellular release of certain cytokines,

especially inflammatory cytokines, said cytokines playing a role in the stimulation, cause, or manifestation of a wide variety of diseases, disease states, or syndromes.

The following chemical hierarchy is used throughout the specification to particularly point out and distinctly claim the units which comprise the compounds of the present invention. The term "hydrocarbyl" stands for any carbon atom-based unit, said units optionally containing one or more organic functional groups, including inorganic atom comprising salts, *inter alia*, carboxylate salts, and quaternary ammonium salts. Encompassed within the term "hydrocarbyl" are the terms "acyclic" and "cyclic" units which divide hydrocarbyl units into cyclic and non-cyclic classes. Cyclic hydrocarbyl units include monocyclic, bicyclic, fused ring, and spirocyclic ring systems. Heterocyclic and heteroaryl units comprise one or more heteroatoms chosen from nitrogen, oxygen, sulfur, and combinations of these heteroatoms.

1. Substituted and unsubstituted C₁-C₁₀ acyclic hydrocarbyl: For the purposes of the present invention the term "substituted and unsubstituted C₁-C₁₀ acyclic hydrocarbyl" encompasses 3 categories of units:

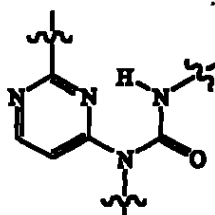
- i) C₁-C₁₀ linear or branched alkyl, non-limiting examples of which includes, methyl (C₁), ethyl (C₂), n-propyl (C₃), *iso*-propyl (C₃), n-butyl (C₄), *sec*-butyl (C₄), *iso*-butyl (C₄), and *tert*-butyl (C₄); substituted C₁-C₁₀ linear or branched alkyl, non-limiting examples of which includes, hydroxymethyl (C₁), chloromethyl (C₁), trifluoromethyl (C₁), aminomethyl (C₁), 1-chloroethyl (C₂), 2-hydroxyethyl (C₂), 1,2-difluoroethyl (C₂), and 3-carboxypropyl (C₃).
- ii) C₂-C₁₀ linear or branched alkenyl, non-limiting examples of which includes, ethenyl (C₂), 3-propenyl (C₃), 1-propenyl (*also* 2-methylethenyl) (C₃), isopropenyl (*also* 2-methylethen-2-yl) (C₃), and buten-4-yl (C₄); substituted C₂-C₁₀ linear or branched alkenyl, non-limiting examples of which includes, 2-chloroethenyl (*also* 2-chlorovinyl) (C₂), 4-hydroxybuten-1-yl (C₄), 7-hydroxy-7-methyloct-4-en-2-yl (C₈), and 7-hydroxy-7-methylocta-3,5-dien-2-yl (C₈).
- iii) C₂-C₁₀ linear or branched alkynyl, non-limiting examples of which includes, ethynyl (C₂), prop-2-ynyl (*also* propargyl) (C₃), propyn-1-yl (C₃), and 2-methyl-hex-4-yn-1-yl (C₇); substituted C₂-C₁₀ linear or branched alkynyl, non-limiting

examples of which includes, 5-hydroxy-5-methylhex-3-ynyl (C₇), 6-hydroxy-6-methylhept-3-yn-2-yl (C₈), and 5-hydroxy-5-ethylhept-3-ynyl (C₉).

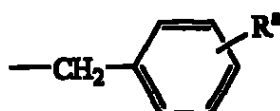
2. Substituted and unsubstituted C₁-C₁₀ cyclic hydrocarbyl: For the purposes of the present invention the term "substituted and unsubstituted C₁-C₁₀ cyclic hydrocarbyl" encompasses 5 categories of units:

- i) C₃-C₁₀ carbocyclic units, non-limiting examples of which include, cyclopropyl (C₃), cyclobutyl (C₄), cyclopentyl (C₅), cyclohexyl (C₆), cycloheptyl (C₇), decalinyl (C₁₀), and decahydro-azulenyl (C₁₀); substituted C₃-C₁₀ carbocyclic units, non-limiting examples of which includes, 2-methylcyclopropyl (C₃), 2,5-dimethylcyclopentyl (C₅), 4-*tert*-butylcyclopentyl (C₅), 3,5-dichlorocyclohexyl (C₆), and 4-hydroxy-cyclohexyl (C₆).
- ii) C₆-C₁₀ aryl units which include, phenyl, naphthen-1-yl, and naphthen-2-yl; substituted C₆-C₁₀ aryl units, non-limiting examples of which includes, 4-fluorophenyl (C₆), 2,6-di-*tert*-butylphenyl (C₆), 3-hydroxyphenyl (C₆), 8-hydroxynaphthylen-2-yl (C₁₀), and 6-cyano-naphthylen-1-yl (C₁₀).
- iii) C₁-C₁₀ heterocyclic units, which are heterocyclic units containing from 1 to 10 carbon atoms and one or more heteroatoms chosen from nitrogen, oxygen, sulfur, and mixtures thereof; non-limiting examples of which include, 1,2,3,4-tetrazolyl (C₁), aziridinyl (C₂), oxazolyl (C₃), tetrahydrofuranyl (C₄), dihydropyranyl (C₅), piperidin-2-one (valerolactam) (C₅), 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-azepinyl (C₆), 2,3-dihydro-1*H*-indole (C₈), and 1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (C₉); substituted C₁-C₁₀ heterocyclic units, non-limiting examples of which include, 2-amino-4,5-dihydro-3*H*-pyrrolyl (C₄), N-methylmorpholinyl (C₄), 2,6-dimethylpiperazinyl (C₄), and, 1-*aza*-bicyclo[2.2.2]octane.
- iv) C₁-C₁₀ heteroaryl units, which are heteroaryl units containing from 1 to 10 carbon atoms and one or more heteroatoms chosen from nitrogen, oxygen, sulfur, and mixtures thereof; non-limiting examples of which include, triazinyl (C₃), furanyl (C₄), thiophenyl (C₄), pyrimidinyl (C₄), pyridinyl (C₅), and 6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[b]pyridine (C₆); substituted C₁-C₁₀ heteroaryl units, non-limiting examples of which include, 4-dimethylaminopyridinyl (C₅) and 2-methylindolyl (C₈).

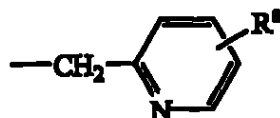
The substituted and unsubstituted C₁-C₁₀ cyclic hydrocarbyl units of the present invention can be bonded directly to the core pyrimidinyl-urea scaffold:



or they can be bonded to the core scaffold by way of a linking unit (tethered units) described herein below. Linked or tethered units include alkylenearyl units which are aryl units bonded to the core scaffold by way of an alkylene unit, for example, benzyl units having the formula:

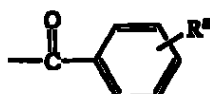


or alkyleneheteroaryl units for example a 2-picolyyl unit having the formula:



wherein R^a represents one or more optional substitutions for the aryl ring hydrogen atoms. Non-limiting examples of substituted and unsubstituted C₆-C₁₀ alkylenearyl units include 2-methylbenzyl (C₆), 3-*N,N*-dimethylaminobenzyl (C₆), 4-fluorobenzyl (C₆), (8-hydroxy)naphthalen-2-ylmethyl (C₁₀), and 2-(3-hydroxy-phenyl)ethyl (C₆). Non-limiting examples of substituted and unsubstituted C₁-C₁₀ alkyleneheteroaryl units include piperidin-1-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, tetrahydro-pyran-4-ylmethyl, morpholin-4-ylmethyl, isoquinolin-1-ylmethyl, and imidazolin-2-ylethyl. Non-limiting examples of C₃-C₁₀ alkylencarbocyclic units include, cyclopropylmethyl (C₃), cyclopentylethyl (C₅), and cyclohexylmethyl (C₆).

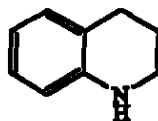
The term "aryloyl" as it relates to the present invention are derivatives of aryl units bonded to a carbonyl unit, aryl units include benzene and naphthalene. A non-limiting example of an aryloyl unit is a substituted or unsubstituted benzoyl unit having the general formula:



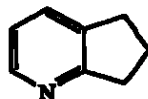
wherein R^a represents one or more possible substitutions for a hydrogen atom.

Heteroaryl units are units which are derived from heteroaryl units bonded to a carbonyl unit.

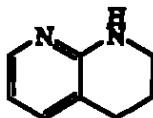
For the purposes of the present invention fused ring units, as well as spirocyclic rings, bicyclic rings and the like, which comprise a single heteroatom will be considered to belong to the cyclic family of the heteroatom containing ring. For example, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline having the formula:



is, for the purposes of the present invention, considered a heterocyclic unit. 6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindine having the formula:



is, for the purposes of the present invention, considered a heteroaryl unit. When a fused ring unit contains heteroatoms in both a saturated and an aryl ring, the aryl ring will predominate and determine the type of category to which the ring is assigned. For example, 1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridine having the formula:



is, for the purposes of the present invention, considered a heteroaryl unit.

The term "substituted" is used throughout the specification. The term "substituted" is defined herein as "a hydrocarbyl moiety, whether acyclic or cyclic, which has one or more hydrogen atoms replaced by a substituent or several substituents as defined herein below. The units, which substituted for hydrogen atoms are capable of replacing one hydrogen atom, two hydrogen atoms, or three hydrogen atoms of a hydrocarbyl moiety at a time. In addition, these substituents can replace two hydrogen atoms on two adjacent carbons to form said substituent, new moiety or unit." For example, a substituted unit that requires a single hydrogen atom replacement includes halogen, hydroxyl, and the like. A two hydrogen atom replacement includes carbonyl, oximino, and the like. A two hydrogen atom replacement from adjacent carbon atoms

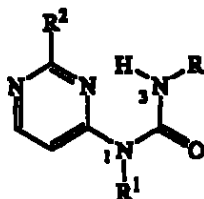
includes epoxy, and the like. Three hydrogen replacement includes cyano, and the like. The term substituted is used throughout the present specification to indicate that a hydrocarbyl moiety, *inter alia*, aromatic ring, alkyl chain, can have one or more of the hydrogen atoms replaced by a substituent. When a moiety is described as "substituted" any number of the hydrogen atoms may be replaced. For example, 4-hydroxyphenyl is a "substituted aromatic carbocyclic ring", (N,N-dimethyl-5-amino)octanyl is a "substituted C₈ alkyl unit, 3-guanidinopropyl is a "substituted C₃ alkyl unit," and 2-carboxypyridinyl is a "substituted heteroaryl unit."

The following are non-limiting examples of units which can substitute for hydrogen atoms on a hydrocarbyl or other unit:

- i) -OR⁸;
- ii) -C(O)R⁸;
- iii) -C(O)OR⁸
- iv) -C(O)N(R⁸)₂;
- v) -CN;
- vi) -N(R⁸)₂;
- vii) -halogen;
- viii) -CF₃, -CCl₃, -CBr₃; and
- ix) -SO₂R⁸

wherein each R⁸ is independently hydrogen, substituted or unsubstituted C₁-C₄ linear, branched, or cyclic alkyl; or two R⁸ units can be taken together to form a ring comprising from 3-7 atoms.

The compounds of the present invention are 1,1,3-tri-substituted ureas having the core scaffold:



which comprises a first position nitrogen atom (N¹) and a third position nitrogen atom (N³) on either side of a central carbonyl unit. To this core scaffold is attached at the first position nitrogen atom (N¹), a 2-substituted pyrimidin-4-yl unit bearing the R² units as the number 2 ring position substituent. Also attached to the first position nitrogen atom (N¹)

is an R^1 unit as defined herein below. Attached to the third position nitrogen atom (N^3) is an R unit which is a unit as described herein below.

R units are substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} linear or branched alkyl.

The first aspect of R relates to C_1 - C_4 alkyl units chosen from methyl, ethyl, n-propyl, *iso*-propyl, n-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, and *tert*-butyl.

The second aspect of R relates to substituted C_1 - C_4 alkyl units chosen from $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CHOH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, and $-CH_2N(CH_3)_2$. Then preparing the compounds of the present invention which comprise R units according to the second aspect of R, it may be necessary depending upon the substituent, *inter alia*, hydroxyl, amino, to prepare isocyanates having a protecting group for any reactive heteroatom. For example, when R is $-CH_2OH$, an isocyanate having a protecting group present such as $OCNCH_2CH_2OBoc$ or $OCNCH_2CH_2OCbz$ may be required.

The third aspect of R relates to C_5 - C_{10} linear or methyl branched alkyl units chosen from n-pentyl, *iso*-pentyl, *neo*-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, 2-methylhexyl, 3-methylhexyl, 4-methylhexyl, 2-methylheptyl, n-octyl, n-nonyl, and n-decyl.

R^1 units have the formula:



wherein R^3 is chosen from:

- i) substituted or unsubstituted C_3 - C_{10} carbocyclic;
- ii) substituted or unsubstituted C_6 - C_{10} aryl;
- iii) substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} heterocyclic; and
- iv) substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} heteroaryl

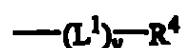
the index x is equal to 0 or 1, R^3 is a unit selected from the group consisting of:

The first aspect of R^3 relates to substituted or unsubstituted C_6 aryl units, the first iteration of which relates to units chosen from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-hydroxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-methylphenyl, 4-chlorophenyl, 4-methylsulfanylphenyl, and 4-dimethylaminophenyl.

The second aspect of R^3 relates to substituted or unsubstituted C_3 , C_4 or C_5 heterocyclic units, the first iteration of which relates to substituted and unsubstituted 6-member rings chosen from piperazine, piperidine, morpholine, and tetrahydropyran. The

second iteration of this aspect of R^5 relates to 5-member rings chosen from tetrahydrofuran, pyrrolidine, and imidazolidine. The C_3 , C_4 or C_5 heterocyclic units can be bonded to the core structure by any ring atom, for example, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, imidazolidine-2-yl, imidazolidine-4-yl, imidazolidine-5-yl, piperazine-1-yl, piperazine-2-yl, piperidine-1-yl, piperidine-2-yl, piperidine-3-yl, piperidine-4-yl, morpholin-4-yl, and tetrahydropyran-4-yl.

R^2 has the formula:



the index y is equal to 0 or 1, R^4 is a unit selected from the group consisting of:

- i) hydrogen;
- ii) substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} linear or branched hydrocarbyl;
- iii) substituted or unsubstituted C_3 - C_{10} carbocyclic;
- iv) substituted or unsubstituted C_6 - C_{10} aryl;
- v) substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} heterocyclic; and
- vi) substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} heteroaryl.

The first Category of R^2 relates to units which are units having an amino linking unit $-NH-$, said R^2 units having the formula:



The first aspect of R^4 as it relates to the first category of R^2 , includes substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} linear or branched hydrocarbyl, the first iteration of which includes alkyl units chosen from 1(*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl, 1(*S*)-2-methoxy-1-methylethyl, 1(*S*)-*sec*-butyl, and *iso*-propyl.

The second aspect of R^4 relates to substituted or unsubstituted tethered C_6 aryl, the first iteration of which is substituted and unsubstituted phenyl and benzyl (when R^4 comprises a tethered cyclic hydrocarbyl). Non-limiting examples of R^2 units include benzyl and 1(*S*)-phenylethyl when L^1 is $-NH-$.

The third aspect of R^4 as it relates to the first category of R^2 , includes C_1 - C_{10} substituted or unsubstituted heterocycles, the first iteration of which is a substituted or unsubstituted C_4 or C_5 heterocyclic unit chosen from piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, tetrahydropyran-4-yl, and morpholin-4-yl. The second iteration of this aspect relates to substituted or unsubstituted C_4 or C_5 heterocyclic unit tethered to the amino linking unit,

–NH–, by way of a methylene unit, –CH₂–; non-limiting examples of this iteration are chosen from piperidin-1-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, tetrahydropyran-4-ylmethyl, and morpholin-4-ylmethyl.

L and L¹ are linking groups each of which are independently selected from the group consisting of:

- i) –C(R⁵)₂–;
- ii) –NR⁵–; and
- iii) –O–;

R⁵ is hydrogen, C₁–C₄ alkyl; or two R⁵ units can be taken together to form a carbonyl unit, and the indices x or y are 0 or 1. When x or y is equal to 0 the linking group is absent, when x or y is equal to 1 the linking group is present.

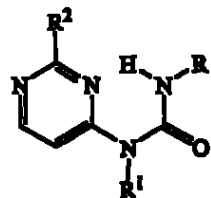
The first aspect of L¹ relates to compounds wherein L¹ is chosen from –C(O)–, –CH₂– or –NH–. A first iteration of this aspect of L¹ relates to Category I - first aspect; first, second, and third iterations wherein –NH– is used to link R⁴ units which are substituted or unsubstituted C₁–C₁₀ linear or branched hydrocarbyl units with the core 1,1,3-tri-substituted urea scaffold. One non-limiting example of these R⁴ units includes a unit chosen from 1(*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropyl, 1(*S*)-2-methoxy-1-methylethyl, 1(*S*)-*sec*-butyl, and isopropyl thereby providing an R² chosen from a unit chosen from 1(*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropylamino, 1(*S*)-2-methoxy-1-methylethylamino, 1(*S*)-*sec*-butylamino, and isopropylamino.

A second aspect of L¹ relates to –NH– units used to link heterocyclic and heterocyclic units tethered with a methylene unit, non-limiting examples of which include piperidin-1-yl, piperidin-1-ylmethyl, piperidin-4-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydropyran-4-ylmethyl, morpholin-4-yl, and morpholin-4-ylmethyl.

The analogs (compounds) of the present invention are arranged into several categories to assist the formulator in applying a rational synthetic strategy for the preparation of analogs which are not expressly exemplified herein. The arrangement into categories does not imply increased or decreased efficacy for any of the compositions of matter described herein.

000008
25

The compounds which comprise Category I of the present invention are N-(aryl or substituted aryl)-(2-substituted-pyrimidin-4-yl)-N'-alkyl-ureas having the formula:



the first aspect of which relates to R units which are unsubstituted C₁-C₄ linear or branched alkyl. Non-limiting examples of R¹ and R² are defined herein below in Table I.

TABLE I

No.	R	R ¹	R ²
1	-CH ₃	4-methoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
2	-CH ₃	4-ethoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
3	-CH ₃	4-fluorophenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
4	-CH ₃	4-methylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
5	-CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
6	-CH ₃	4-methoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
7	-CH ₃	4-ethoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
8	-CH ₃	4-fluorophenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
9	-CH ₃	4-methylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
10	-CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
11	-CH ₃	4-methoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
12	-CH ₃	4-ethoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
13	-CH ₃	4-fluorophenyl	1-phenyl-ethylamino
14	-CH ₃	4-methylphenyl	1-phenyl-ethylamino
15	-CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	1-phenyl-ethylamino
16	-CH ₃	4-methoxyphenyl	isopropylamino
17	-CH ₃	4-ethoxyphenyl	isopropylamino
18	-CH ₃	4-fluorophenyl	isopropylamino
19	-CH ₃	4-methylphenyl	isopropylamino
20	-CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	isopropylamino

00026 26

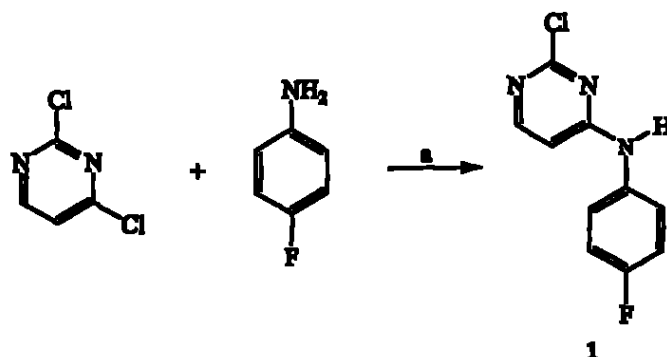
21	-CH ₂ CH ₃	4-methoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
22	-CH ₂ CH ₃	4-ethoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
23	-CH ₂ CH ₃	4-fluorophenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
24	-CH ₂ CH ₃	4-methylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
25	-CH ₂ CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
26	-CH ₂ CH ₃	4-methoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
27	-CH ₂ CH ₃	4-ethoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
28	-CH ₂ CH ₃	4-fluorophenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
29	-CH ₂ CH ₃	4-methylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
30	-CH ₂ CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
31	-CH ₂ CH ₃	4-methoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
32	-CH ₂ CH ₃	4-ethoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
33	-CH ₂ CH ₃	4-fluorophenyl	1-phenyl-ethylamino
34	-CH ₂ CH ₃	4-methylphenyl	1-phenyl-ethylamino
35	-CH ₂ CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	1-phenyl-ethylamino
36	-CH ₂ CH ₃	4-methoxyphenyl	isopropylamino
37	-CH ₂ CH ₃	4-ethoxyphenyl	isopropylamino
38	-CH ₂ CH ₃	4-fluorophenyl	isopropylamino
39	-CH ₂ CH ₃	4-methylphenyl	isopropylamino
40	-CH ₂ CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	isopropylamino
41	-CH(CH ₃) ₂	4-methoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
42	-CH(CH ₃) ₂	4-ethoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
43	-CH(CH ₃) ₂	4-fluorophenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
44	-CH(CH ₃) ₂	4-methylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
45	-CH(CH ₃) ₂	4-methylsulfanylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
46	-CH(CH ₃) ₂	4-methoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
47	-CH(CH ₃) ₂	4-ethoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
48	-CH(CH ₃) ₂	4-fluorophenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
49	-CH(CH ₃) ₂	4-methylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
50	-CH(CH ₃) ₂	4-methylsulfanylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino

51	-CH(CH ₃) ₂	4-methoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
52	-CH(CH ₃) ₂	4-ethoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
53	-CH(CH ₃) ₂	4-fluorophenyl	1-phenyl-ethylamino
54	-CH(CH ₃) ₂	4-methylphenyl	1-phenyl-ethylamino
55	-CH(CH ₃) ₂	4-methylsulfanylphenyl	1-phenyl-ethylamino
56	-CH(CH ₃) ₂	4-methoxyphenyl	isopropylamino
57	-CH(CH ₃) ₂	4-ethoxyphenyl	isopropylamino
58	-CH(CH ₃) ₂	4-fluorophenyl	isopropylamino
59	-CH(CH ₃) ₂	4-methylphenyl	isopropylamino
60	-CH(CH ₃) ₂	4-methylsulfanylphenyl	isopropylamino
61	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-methoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
62	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-ethoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
63	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-fluorophenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
64	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-methylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
65	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
66	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-methoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
67	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-ethoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
68	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-fluorophenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
69	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-methylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
70	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
71	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-methoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
72	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-ethoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
73	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-fluorophenyl	1-phenyl-ethylamino
74	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-methylphenyl	1-phenyl-ethylamino
75	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	1-phenyl-ethylamino
76	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-methoxyphenyl	isopropylamino
77	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-ethoxyphenyl	isopropylamino
78	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-fluorophenyl	isopropylamino
79	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-methylphenyl	isopropylamino
80	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	isopropylamino

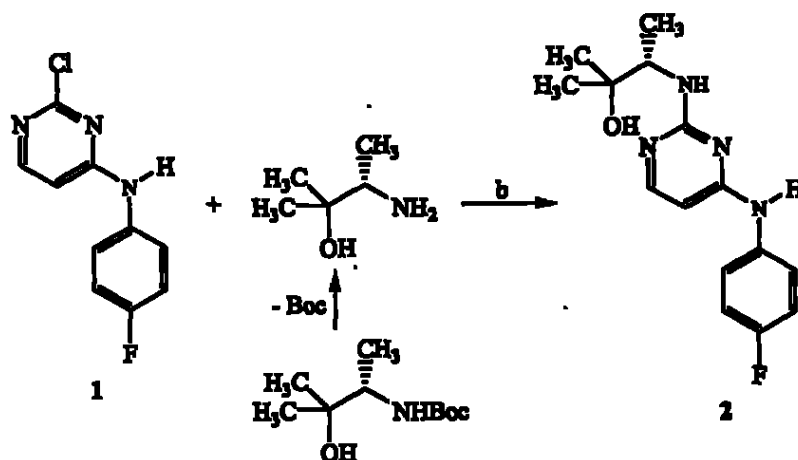
81	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-methoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
82	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-ethoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
83	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-fluorophenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
84	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-methylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
85	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
86	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-methoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
87	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-ethoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
88	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-fluorophenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
89	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-methylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
90	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
91	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-methoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
92	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-ethoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
93	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-fluorophenyl	1-phenyl-ethylamino
94	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-methylphenyl	1-phenyl-ethylamino
95	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	1-phenyl-ethylamino
96	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-methoxyphenyl	isopropylamino
97	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-ethoxyphenyl	isopropylamino
98	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-fluorophenyl	isopropylamino
99	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-methylphenyl	isopropylamino
100	-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-methylsulfanylphenyl	isopropylamino

The compounds which comprise Category I of the present invention can be prepared by the procedure given in Example 1 below as outlined in Scheme I.

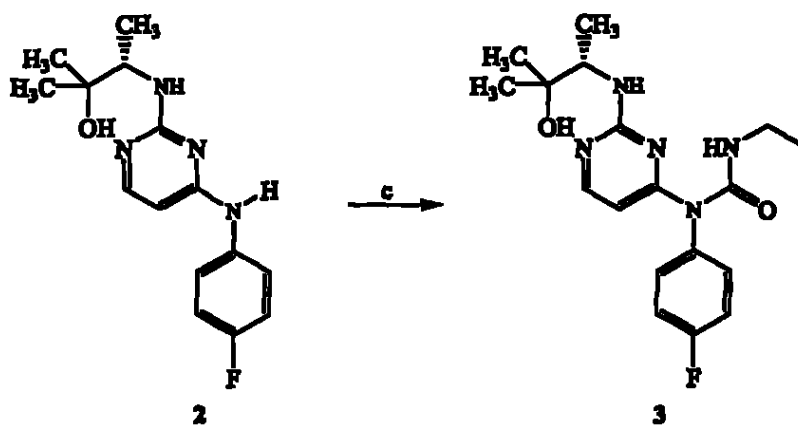
Scheme I



Reagents and conditions: (a) NaHCO_3 , EtOH, THF, 65 °C 10 hr.



Reagents and conditions: (b) DIPEA, NMP, 130 °C 18 hr.



Reagents and conditions: (c) i) TBMTFA, TEA, dichloroethane; 10 °C to rt, 1.5 hr;
ii) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NCO}$; 50 °C, 18 hr; iii) MeOH/H₂O (quench); 5 °C.

nnn3g 30

EXAMPLE 1

1-(4-Fluorophenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea (3)

(*S*)-(2-Hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester, which is used in step 2 of the present example and which comprises the R² unit of the final analog, can be prepared using the method of Konno *et. al.*, *Chem. Pharm. Bull.* (1997), 45, 185, incorporated herein by reference.

Preparation of (2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(4-fluoro-phenyl)-amine (2): To a solution of 2,4-dichloropyrimidine (260 g, 1.75 mol) in THF (780 mL) and EtOH (3100 mL) is added NaHCO₃ (244 g, 2.91 mol). To the slurry which results is added 4-fluoroaniline (162 g, 1.46 mol) in one portion and the resulting mixture allowed to warm to 65 °C and held at this temperature for 10 hours. The reaction if not completed in a single day can be cooled over night. Re-heating the next day to 70 °C for an additional 10 hours is usually sufficient for completion of the reaction. The reaction solution is diluted with EtOAc (4.5 L) and washed with water (3 x 2 L). The combined aqueous layers are extracted with EtOAc (3 L). The combined organic layers are dried over MgSO₄ and filtered. The filter cake is washed with acetone (2 x 1 L) then with 5% MeOH/acetone (2 x 500 mL). The filtrate is concentrated until a thick slurry is obtained. (ca. 1 L volume), hexane (3.5 L) is added and the solution cooled to about 4 °C for 16 hours. The thick slurry is collected by filtration, washed with hexane (2 x 500 mL), and dried (20 mmHg, room temperature) to afford 99.43 g (79.3% yield) of the desired product as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 224 (M+1).

Preparation of *S*-3-[4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-2-methylbutan-2-ol oxalate salt (2): A solution of (*S*)-(2-Hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester (155.6 g, 766 mmol) in CH₂Cl₂ (350 mL) is added to a room temperature solution of trifluoroacetic acid (1350 mL) in CH₂Cl₂ (1 L) over 10 – 15 minutes or as fast as the gas evolution will allow. The resulting pale brown solution of

the deprotected amine is stirred at room temperature an additional 15 minutes and concentrated to yield an oil which is treated with toluene (500 mL) and re-concentrated twice more before being carried forward. The crude amine (*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamine is carefully transferred to a 3 L flask using NMP (320 mL).

Diisopropylethyl amine (470 mL) is then added. To this solution is added (2-chloro-pyrimidin-4-yl)-(4-fluoro-phenyl)-amine (111.13 g, 497 mmol) and the reaction is warmed to 130 °C for 18 hours, followed by an additional 18 hours at 135 °C. After cooling to room temperature, the reaction solution is diluted with EtOAc (2.5 L) and washed with water (3 x 1 L). The combined aqueous layers are extracted with EtOAc (1 x 1 L) and this is combined with the other organic layers. The combined organic layers are washed with saturated aqueous NaCl (1 x 1 L) and filtered through a 1.2 Kg plug of SiO₂ in a 3 L fritted filter. The plug is eluted with 4 L of each of the following solutions of acetone/EtOAc: 1:19, 1:9, 1:4, 1:1, and 100% acetone. Any fractions containing relatively pure final product are combined. Thin layer chromatograph (TLC) (5%acetone/EtOAc, 0.1%NH₄OH) is used to determine which fractions are enhanced in the final product. The combined fractions are concentrated *in vacuo* to produce a foamy material which is dissolved in Et₂O (650 mL) and stirred at room temperature. After 1 hour the precipitate which forms can be filtered off. The filtrate is treated with a solution of oxalic acid (89.5 g) in acetone (650 mL) over several minutes. A tacky solid mass particulates after stirring for approximately 1.5 hour and the solid is collected by filtration to afford 126.7 g (70.8% yield) of the desired product as the oxalate salt as a pale violet solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 4.8, 9.0 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (m, 3H), 1.15 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 291 (M+1).

Preparation of 1-(4-fluoro-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea (3): *S*-3-[4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-2-methyl-butan-2-ol oxalate salt, 2, (173.1 g, 456 mmol) in dichloroethane (2.7 L) is treated with triethylamine (234 mL, 1.68 mole) at room temperature. Once dissolved, the solution is cooled to about 5 °C in an ice bath and bistrimethylsilyl trifluoroacetamide (445 g, 1.73 mol) is then carefully added in 100 g

32
00032

aliquots. The addition of the silyl compound is accompanied by a slight warming of the solution to about 10 °C. The ice bath is removed once the addition is completed and the reaction allowed to stir and warm to room temperature over about 1.5 hours. Ethyl isocyanate (594 mL, 7.52 mol) is then added and the reaction is warmed to 50 °C for about 18 hours. Once the reaction is complete, the solution is treated with toluene (500 mL) and concentrated. The concentrate is cooled to 5 °C then taken up in MeOH (2.5 L) which produces an initial exotherm and then water (100 mL). The solution is stirred at room temperature for 1 hour after which the solvent can be removed to afford a crude oily product which is re-dissolved in CH₂Cl₂ (1.5L) and stirred for an additional hour. The insoluble material which forms is removed by filtration and the filtrate re-concentrated to a clear oil which is passed through a magneson plug (3.7 Kg) eluting with CH₂Cl₂ (8 L), 5%, 10%, and 20% acetone/ CH₂Cl₂, collecting 4 L fractions. Upgraded (but not pure) fractions by TLC (60% THF/hexane) are collected, concentrated and crystallized from Et₂O to give 78.8 g, 47.9% of white crystals. The mother liquors are purified on SiO₂ (eluting with a THF/hexane gradient) by preparative chromatography to give an additional 18.7 g for a total of 97.5 g, 59.2% of >98% pure material as a white crystal. $[\alpha]_D^{25} = +3.5$ ($c = 0.43$, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (br s, 1H), 7.88 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 4H), 5.51 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.49 – 3.40 (m, 2H), 1.34 – 1.27 (m, 12H); MS (ESI) m/z 362 (M+1); HRMS m/z calcd for C₁₈H₂₃FN₅O₂ (MH⁺) 362.1992, found 362.1987.

1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-butyl-urea: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.93 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.51 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.22 – 3.98 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (br d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.43 – 3.32 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.21 – 3.06 (m, 1H), 1.68 – 1.53 (m, 2H), 1.52 – 1.36 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 388 (M+1).

1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.93 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.56 (br s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.04 (d, J

= 6.6 Hz, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 – 3.26 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 360 (M+1).

1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethylpropylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.58 (br s, 1H), 7.87 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.49 – 3.40 (m, 2H), 1.33 – 1.26 (m, 12H); MS (ESI) m/z 374 (M+1).

1-(4-Ethoxyphenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methylethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (br s, 1H), 7.88 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.56 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 4.10 (q, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.51 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.44 (s, 5H), 1.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 374 (M+1).

1-(4-Methyl-sulfanylphenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methylethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (br s, 1H), 7.87 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.38 (br s, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.49 – 3.27 (m, 7H), 2.52 (s, 3H), 1.33 – 1.19 (m, 6H); MS (ESI) m/z 376 (M+1).

1-(4-Methoxy-phenyl)-1-(2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-urea: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.10 (br s, 1H), 7.87 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.48 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (dq, $J = 5.3$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 330 (M+1).

1-(4-Methoxy-phenyl)-1-(2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-3-isopropyl-urea: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.46 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 1H), 4.18

– 3.99 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 344 (M+1).

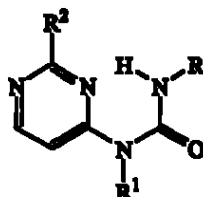
Further non-limiting examples of compounds according to Category I of the present invention include:

- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methyl-urea;
- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-urea;
- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-propyl-urea;
- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-3-methyl-urea;
- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-3-propyl-urea;
- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-3-*iso*-propyl-urea;
- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methyl-urea;
- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea;
- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-urea;
- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-propyl-urea;
- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1*S*)-1-phenyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methyl-urea;
- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1*S*)-1-phenyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea;
- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1*S*)-1-phenyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-urea;

non 35 35

- 1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1*S*)-1-phenyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-propyl-urea;
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methyl-urea;
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-urea;
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-propyl-urea;
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-(2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-3-methyl-urea;
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-(2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-3-propyl-urea;
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-(2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-3-*iso*-propyl-urea;
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methyl-urea;
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea;
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-urea;
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-propyl-urea;
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-{2-[(1*S*)-1-phenyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methyl-urea;
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-{2-[(1*S*)-1-phenyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea;
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-{2-[(1*S*)-1-phenyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-urea; and
- 1-(4-Fluorophenyl)-1-{2-[(1*S*)-1-phenyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-propyl-urea.

The compounds which comprise the second aspect of Category I of the present invention are N-(aryl or substituted aryl)-(2-substituted-pyrimidin-4-yl)-N'-substituted alkyl-ureas having the formula:



wherein R units are substituted C₁-C₄ linear or branched alkyl. Non-limiting examples of R¹ and R² are defined herein below in Table II.

TABLE II

No.	R	R ¹	R ²
101	-CH ₂ OH	4-methoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
102	-CH ₂ OH	4-ethoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
103	-CH ₂ OH	4-fluorophenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
104	-CH ₂ OH	4-methylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
105	-CH ₂ OH	4-methylsulfanyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
106	-CH ₂ OH	4-methoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
107	-CH ₂ OH	4-ethoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
108	-CH ₂ OH	4-fluorophenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
109	-CH ₂ OH	4-methylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
110	-CH ₂ OH	4-methylsulfanyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
111	-CH ₂ OH	4-methoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
112	-CH ₂ OH	4-ethoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
113	-CH ₂ OH	4-fluorophenyl	1-phenyl-ethylamino
114	-CH ₂ OH	4-methylphenyl	1-phenyl-ethylamino
115	-CH ₂ OH	4-methylsulfanyphenyl	1-phenyl-ethylamino
116	-CH ₂ OH	4-methoxyphenyl	isopropylamino
117	-CH ₂ OH	4-ethoxyphenyl	isopropylamino
118	-CH ₂ OH	4-fluorophenyl	isopropylamino
119	-CH ₂ OH	4-methylphenyl	isopropylamino

120	-CH ₂ OH	4-methylsulfanylphenyl	isopropylamino
121	-CH ₂ OCH ₃	4-methoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
122	-CH ₂ OCH ₃	4-ethoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
123	-CH ₂ OCH ₃	4-fluorophenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
124	-CH ₂ OCH ₃	4-methylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
125	-CH ₂ OCH ₃	4-methylsulfanylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
126	-CH ₂ OCH ₃	4-methoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
127	-CH ₂ OCH ₃	4-ethoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
128	-CH ₂ OCH ₃	4-fluorophenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
129	-CH ₂ OCH ₃	4-methylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
130	-CH ₂ OCH ₃	4-methylsulfanylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
131	-CH ₂ OCH ₃	4-methoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
132	-CH ₂ OCH ₃	4-ethoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
133	-CH ₂ OCH ₃	4-fluorophenyl	1-phenyl-ethylamino
134	-CH ₂ OCH ₃	4-methylphenyl	1-phenyl-ethylamino
135	-CH ₂ OCH ₃	4-methylsulfanylphenyl	1-phenyl-ethylamino
136	-CH ₂ OCH ₃	4-methoxyphenyl	isopropylamino
137	-CH ₂ OCH ₃	4-ethoxyphenyl	isopropylamino
138	-CH ₂ OCH ₃	4-fluorophenyl	isopropylamino
139	-CH ₂ OCH ₃	4-methylphenyl	isopropylamino
140	-CH ₂ OCH ₃	4-methylsulfanylphenyl	isopropylamino
141	-CH ₂ CH ₂ OH	4-methoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
142	-CH ₂ CH ₂ OH	4-ethoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
143	-CH ₂ CH ₂ OH	4-fluorophenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
144	-CH ₂ CH ₂ OH	4-methylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
145	-CH ₂ CH ₂ OH	4-methylsulfanylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
146	-CH ₂ CH ₂ OH	4-methoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
147	-CH ₂ CH ₂ OH	4-ethoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
148	-CH ₂ CH ₂ OH	4-fluorophenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
149	-CH ₂ CH ₂ OH	4-methylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino

38

non 38

WO 2005/105758

PCT/US2005/013869

26

150	-CH ₂ CH ₂ OH	4-methylsulfanylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
151	-CH ₂ CH ₂ OH	4-methoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
152	-CH ₂ CH ₂ OH	4-ethoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
153	-CH ₂ CH ₂ OH	4-fluorophenyl	1-phenyl-ethylamino
154	-CH ₂ CH ₂ OH	4-methylphenyl	1-phenyl-ethylamino
155	-CH ₂ CH ₂ OH	4-methylsulfanylphenyl	1-phenyl-ethylamino
156	-CH ₂ CH ₂ OH	4-methoxyphenyl	isopropylamino
157	-CH ₂ CH ₂ OH	4-ethoxyphenyl	isopropylamino
158	-CH ₂ CH ₂ OH	4-fluorophenyl	isopropylamino
159	-CH ₂ CH ₂ OH	4-methylphenyl	isopropylamino
160	-CH ₂ CH ₂ OH	4-methylsulfanylphenyl	isopropylamino
161	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-methoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
162	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-ethoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
163	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-fluorophenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
164	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-methylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
165	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-methylsulfanylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
166	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-methoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
167	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-ethoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
168	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-fluorophenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
169	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-methylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
170	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-methylsulfanylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
171	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-methoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
172	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-ethoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
173	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-fluorophenyl	1-phenyl-ethylamino
174	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-methylphenyl	1-phenyl-ethylamino
175	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-methylsulfanylphenyl	1-phenyl-ethylamino
176	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-methoxyphenyl	isopropylamino
177	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-ethoxyphenyl	isopropylamino
178	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-fluorophenyl	isopropylamino
179	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-methylphenyl	isopropylamino

180	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-methylsulfanylphenyl	isopropylamino
181	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-methoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
182	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-ethoxyphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
183	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-fluorophenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
184	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-methylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
185	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-methylsulfanylphenyl	2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino
186	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-methoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
187	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-ethoxyphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
188	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-fluorophenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
189	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-methylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
190	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-methylsulfanylphenyl	2-methoxy-1-methyl-ethylamino
191	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-methoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
192	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-ethoxyphenyl	1-phenyl-ethylamino
193	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-fluorophenyl	1-phenyl-ethylamino
194	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-methylphenyl	1-phenyl-ethylamino
195	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-methylsulfanylphenyl	1-phenyl-ethylamino
196	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-methoxyphenyl	isopropylamino
197	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-ethoxyphenyl	isopropylamino
198	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-fluorophenyl	isopropylamino
199	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-methylphenyl	isopropylamino
200	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	4-methylsulfanylphenyl	isopropylamino

The following are non-limiting examples of compounds which comprise the second aspect of Category I of the present invention.

- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-hydroxyethyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-methoxyethyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3-hydroxypropyl)-urea;

- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3-methoxypropyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(4-hydroxybutyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(4-methoxybutyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-hydroxyethyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-methoxyethyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3-hydroxypropyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3-methoxypropyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(4-hydroxybutyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(4-methoxybutyl)-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-hydroxyethyl)-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-methoxyethyl)-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3-hydroxypropyl)-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3-methoxypropyl)-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(4-hydroxybutyl)-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(4-methoxybutyl)-urea;

41

non/1

- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-hydroxyethyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-methoxyethyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3-hydroxypropyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3-methoxypropyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(4-hydroxybutyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(4-methoxybutyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-hydroxyethyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-methoxyethyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3-hydroxypropyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3-methoxypropyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(4-hydroxybutyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(4-methoxybutyl)-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-hydroxyethyl)-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2-methoxyethyl)-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3-hydroxypropyl)-urea;

42

nnn/2

- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(3-methoxypropyl)-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(4-hydroxybutyl)-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(4-methoxybutyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2-hydroxyethyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2-methoxyethyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(3-hydroxypropyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(3-methoxypropyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(4-hydroxybutyl)-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(4-methoxybutyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2-hydroxyethyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2-methoxyethyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(3-hydroxypropyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(3-methoxypropyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(4-hydroxybutyl)-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(4-methoxybutyl)-urea;

1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2-hydroxyethyl)-urea;
1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2-methoxyethyl)-urea;
1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(3-hydroxypropyl)-urea;
1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(3-methoxypropyl)-urea;
1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(4-hydroxybutyl)-urea; and
1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-[2-(iso-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(4-methoxybutyl)-urea.

Further Categories according to the present invention relate to compounds wherein R² is a substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heterocyclic amino unit. A non-limiting example of this Category.

3-Ethyl-1-(4-fluorophenyl)-1-[2-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-urea: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 4H), 5.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 5.10 (br s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.55 (dt, *J* = 11.4, 2.2 Hz, 2H), 3.44 (dq, *J* = 7.3, 5.5 Hz, 2H), 2.10 – 2.05 (m, 2H), 1.63 (dq, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 360 (M+1).

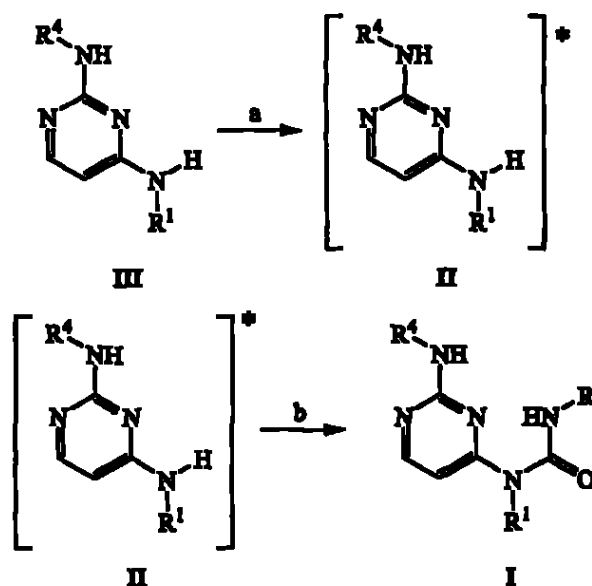
PROCESS

The present invention also relates to a process for preparing the compounds of the present invention.

Aspect 1 of the present invention includes the following steps reagents and procedures. Aspect 1 is outlined herein below in Scheme II and relates to the conversion of III into product I by way of activated intermediate II.

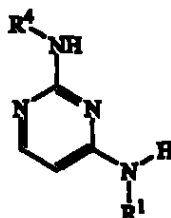
44

Scheme II



* indicates activated intermediate

Step (a): reacting a 2,4-diaminopyrimidine with an amine activating agent to form *in situ* an activated 2,4-diamino-pyrimidine. Prior to the present invention it was found that 2,4-diaminopyrimidines having the general formula:



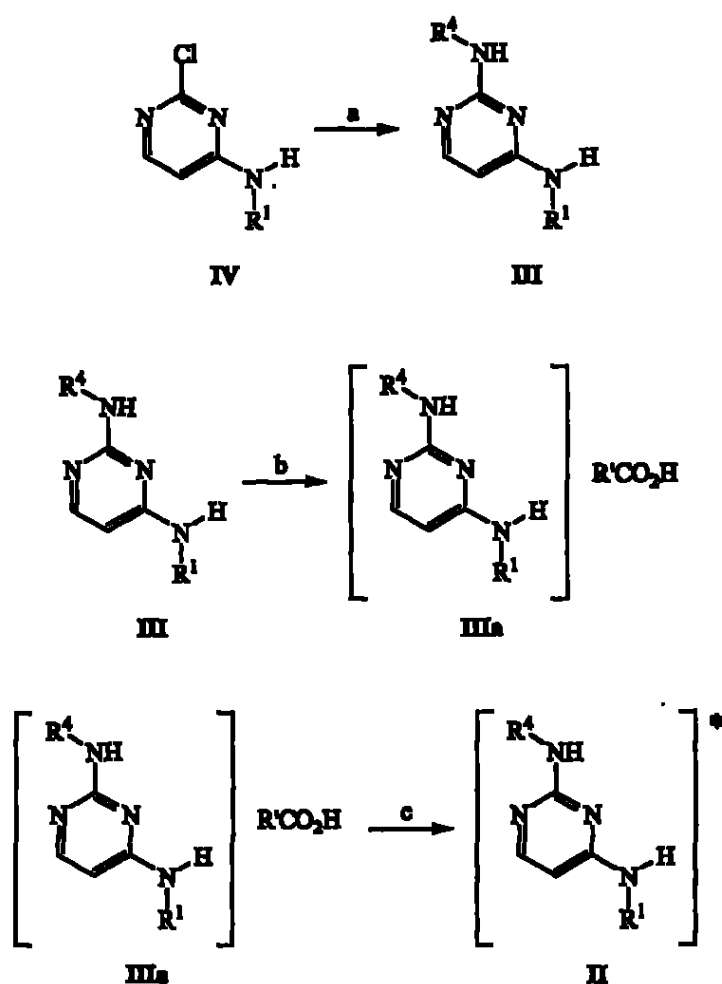
wherein R¹ and R⁴ are defined and detailed herein below, were non-reactive or slow to react with isocyanates. It was surprisingly discovered that treatment of the 2,4-diaminopyrimidine with bistrimethylsilyl trifluoroacetamide thereby forming an activated 2,4-diaminopyrimidine, provided for higher yields and shorter reactions times when the activated 2,4-diaminopyrimidine was treated with an isocyanate. In fact, because of the enhanced reactivity of this activated pyrimidine, lower temperatures can be used, thereby allowing for the use of substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ linear or branched acyclic hydrocarbyl isocyanates. For example, methyl isocyanate, ethyl isocyanate, n-propyl isocyanate, iso-propyl isocyanate, and the like, which typically have low boiling points, could be used to form their corresponding 1-(2-substituted amino-pyrimidin-4-yl)-1-

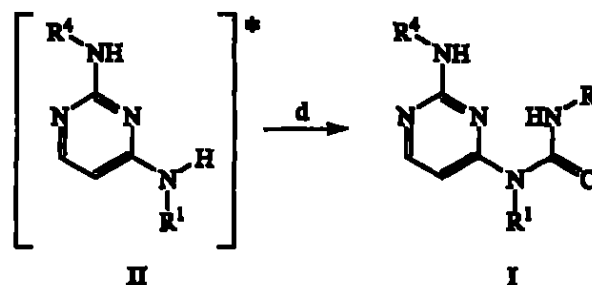
(substituted aryl)-3-(C₁-C₁₀ linear or branched alkyl)-ureas utilizing the procedure outlined herein below.

Step (b) of this aspect of the present invention encompassed reacting the activated 2,4-diaminopyrimidine which was formed *in situ* in step (a) with an isocyanate to form the final tri-substituted urea.

Aspect 2 of the present invention includes the following steps reagents and procedures. Aspect 2 is outlined herein below in Scheme III and relates to the conversion of IV into product I by way of salt IIIa and activated intermediate II.

Scheme III





* indicates activated intermediate

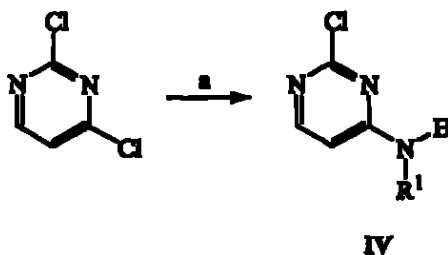
Step (a): reacting a 2-chloro-4-aminopyrimidine with an amine to form a 2,4-diaminopyrimidine.

Step (b) of Aspect 2 relates to treating said 2,4-diaminopyrimidine with an acid to form the 2,4-diamino-pyrimidine salt. It has been surprisingly discovered that treating the 2,4-diaminopyrimidine intermediate formed in Step (a) of this aspect with oxalic acid affords increased yields of isolated product and ease of purification.

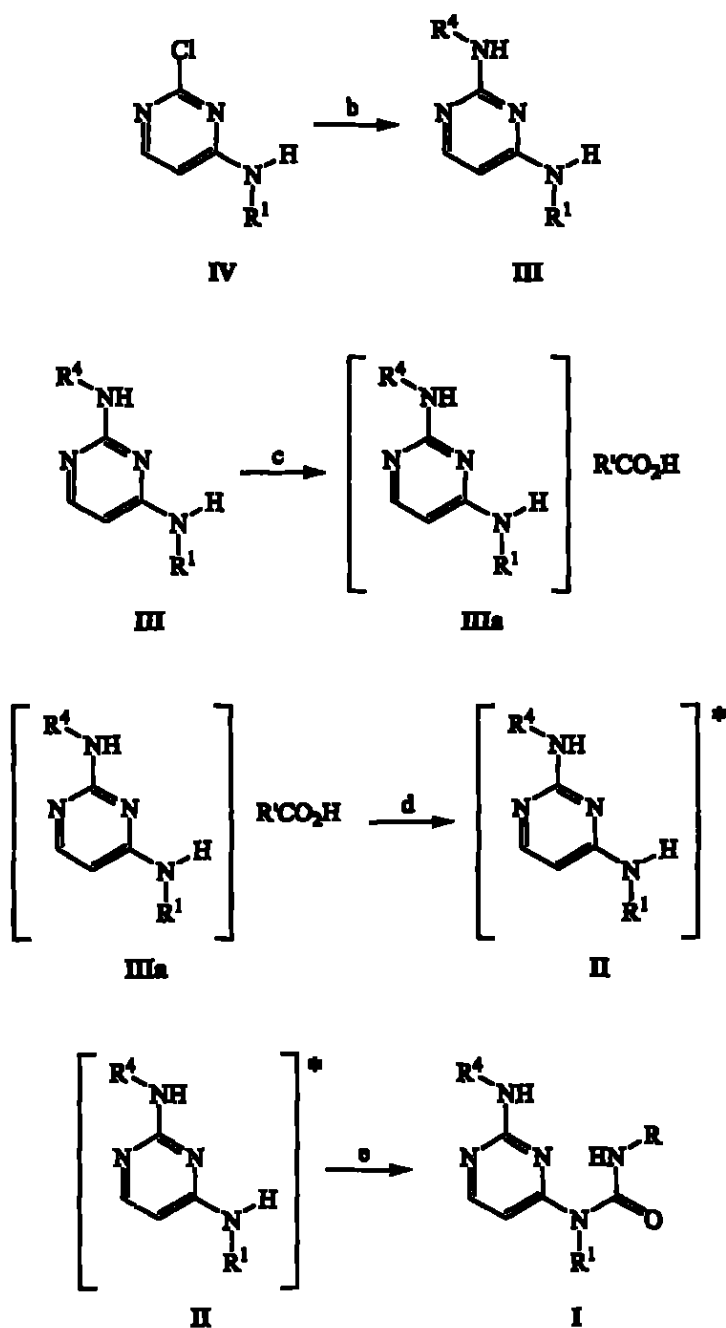
Step (c) and Step (d) of Aspect 2 of the present invention relate to reacting said 2,4-diaminopyrimidine salt formed in step (b) with bistrimethylsilyl trifluoroacetamide as described herein above to form *in situ* an activated 2,4-diaminopyrimidine, followed by reacting said activated 2,4-diaminopyrimidine, formed *in situ* in step (c), with an isocyanate to form the final product, a tri-substituted urea.

Aspect 3 of the present invention includes the following steps reagents and procedures. Aspect 3 is outlined herein below in Scheme IV and relates to the conversion of 2,4-dichloropyrimidine into product I by way of IV, III, salt IIIa and activated intermediate II.

Scheme IV



47



* indicates activated intermediate

Step (a): reacting 2,4-dichloropyrimidine with an amine in the presence of NaHCO₃ to form a 2-chloro-4-aminopyrimidine.

It was surprisingly discovered during the course of developing the present invention that the availability, purity, and ease of synthesis of the 2,4-diaminopyrimidine starting material, the starting point for Aspect 1 of the present invention, was predicated on the ability to easily and cost effectively prepare sufficient quantities of the 2-chloro-4-

48

nnn/

aminopyrimidine starting material of Aspect 2. The 2-chloro-4-aminopyrimidines described herein as part of the present invention are not generally commercially available. In addition, this is the point at which the first of the three urea substituents are added to the core pyrimidine scaffold. High yield, low cost, ease of preparation are important to this step in order for the process described herein to provide a benefit to the consumer. It is well understood the cost of providing pharmaceuticals reflects the cost of starting materials and the process for preparing and purifying the intermediates and final products.

Key to the preparation of the final compounds of the present invention is the surprising discovery that the use of NaHCO_3 in step (a) of Aspect 3 leads directly to several process improvements. When Na_2CO_3 is used as a base in step (a) of the present process, a large amount of 2,4-di-(substituted or unsubstituted arylamino)pyrimidine is formed. These unwanted by-products are relatively insoluble and are intractable within the reaction matrix. Aside from using up a large portion of the starting amine and therefore requiring an adjustment in the reaction stoichiometry, this material changes the reaction matrix. At times a thick slurry forms which on a larger scale is difficult to work with.

The conditions under which step (b), step (c) and step (d) of Aspect 3 of the present invention are conducted are the same as described herein above for Aspect 1 and Aspect 2 where they apply. As will be understood by those skilled in the art, conditions, stoichiometric amounts, and yields are predicated on the reagents used, the intermediates formed, and the desired final compound.

Compounds listed and described herein above have been found in many instances to exhibit activities (IC_{50} in the cell based assay described herein below or ones which are referenced herein) at a concentration below 1 micromolar (μM).

The compounds of the present invention are capable of effectively blocking the inflammatory cytokine production from cells, which thereby allows for the mitigation, alleviation, control, abatement, retardation, or prevention of one or more disease states or syndromes which are related to the extracellular release of one or more cytokines. Inflammatory disease states include those which are related to the following non-limiting examples:

- i) Interleukin-1 (IL-1): implicated as the molecule responsible for a large number of disease states, *inter alia*, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, as well as other disease states which relate to connective tissue degradation.
- ii) Cyclooxygenase-2 (COX-2): inhibitors of cytokine release are proposed as inhibitors of inducible COX-2 expression, which has been shown to be increased by cytokines. M. K. O'Banion et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89, 4888 (1998).
- iii) Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α): This pro-inflammatory cytokine is suggested as an important mediator in many disease states or syndromes, *inter alia*, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, inflammatory bowel disease (IBD), septic shock, cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory disease, and cachexia.
- iv) The compounds of the present invention have been found to be surprisingly effective in providing analgesia, or otherwise relieving pain in humans and higher mammals.

Each of the disease states or conditions which the formulator desires to treat may require differing levels or amounts of the compounds described herein to obtain a therapeutic level. The formulator can determine this amount by any of the known testing procedures known to the artisan.

The present invention further relates to forms of the present compounds, which under normal human or higher mammalian physiological conditions, release the compounds described herein. One iteration of this aspect includes the pharmaceutically acceptable salts of the analogs described herein. The formulator, for the purposes of compatibility with delivery mode, excipients, and the like, can select one salt form of the present analogs over another since the compounds themselves are the active species which mitigate the disease processes described herein.

Related to this aspect are the various precursor of "pro-drug" forms of the analogs of the present invention. It may be desirable to formulate the compounds of the present invention as a chemical species which itself is not active against the cytokine activity described herein, but instead are forms of the present analogs which when delivered to the body of a human or higher mammal will undergo a chemical reaction catalyzed by the

normal function of the body, *inter alia*, enzymes present in the stomach, blood serum, said chemical reaction releasing the parent analog. The term "pro-drug" relates to these species which are converted *in vivo* to the active pharmaceutical.

FORMULATIONS

The present invention also relates to compositions or formulations which comprise the inflammatory cytokine release-inhibiting compounds according to the present invention. In general, the compositions of the present invention comprise:

- a) an effective amount of one or more 1,1,3-tri-substituted ureas and derivatives thereof according to the present invention which are effective for inhibiting release of inflammatory cytokines; and
- b) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

For the purposes of the present invention the term "excipient" and "carrier" are used interchangeably throughout the description of the present invention and said terms are defined herein as, "ingredients which are used in the practice of formulating a safe and effective pharmaceutical composition."

The formulator will understand that excipients are used primarily to serve in delivering a safe, stable, and functional pharmaceutical, serving not only as part of the overall vehicle for delivery but also as a means for achieving effective absorption by the recipient of the active ingredient. An excipient may fill a role as simple and direct as being an inert filler, or an excipient as used herein may be part of a pH stabilizing system or coating to insure delivery of the ingredients safely to the stomach. The formulator can also take advantage of the fact the compounds of the present invention have improved cellular potency, pharmacokinetic properties, as well as improved oral bioavailability.

Non-limiting examples of compositions according to the present invention include:

- a) from about 0.001 mg to about 1000 mg of one or more 1,1,3-tri-substituted ureas according to the present invention; and
- b) one or more excipient.

Another embodiment according to the present invention relates to the following compositions:

51

00051

- a) from about 0.01 mg to about 100 mg of one or more 1,1,3-tri-substituted ureas according to the present invention; and
- b) one or more pharmaceutical excipient.

A further embodiment according to the present invention relates to the following compositions:

- a) from about 0.1 mg to about 10 mg of one or more 1,1,3-tri-substituted ureas according to the present invention; and
- b) one or more pharmaceutical excipient.

The term "effective amount" as used herein means "an amount of one or more 1,1,3-tri-substituted ureas, effective at dosages and for periods of time necessary to achieve the desired result." An effective amount may vary according to factors known in the art, such as the disease state, age, sex, and weight of the human or animal being treated. Although particular dosage regimes may be described in examples herein, a person skilled in the art would appreciate that the dosage regime may be altered to provide optimum therapeutic response. For example, several divided doses may be administered daily or the dose may be proportionally reduced as indicated by the exigencies of the therapeutic situation. In addition, the compositions of the present invention can be administered as frequently as necessary to achieve a therapeutic amount.

Another aspect of the present invention relates to pharmaceutical compositions which provide analgesia, the compositions of the present invention comprise:

- a) an amount of one or more 1,1,3-tri-substituted ureas and derivatives thereof according to the present invention in an amount effective for providing analgesia;
- b) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

As second embodiment of this analgesia-providing aspect of the present invention includes compositions comprising:

- a) an amount of one or more 1,1,3-tri-substituted ureas and derivatives thereof according to the present invention in an amount effective for providing analgesia;
- b) an effective amount of one or more compounds having pain relief properties; and

- c) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

The following are non-limiting examples of compounds having pain relief properties or compounds which are effective in providing relief from pain and which can be suitably combined with the compounds of the present invention:

Acetaminophen, aspirin, diflunisal, dipyron, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, fenbufen, ketoprofen, flurbiprofen, indomethacin, ketorolac, diclofenac, floctafenine, piroxicam, celecoxib, and rofecoxib.

The following are non-limiting of adjunct ingredients which may be combined with the compounds of the present invention: Caffeine, compatible amphetamines, compatible antihistamines, compatible antidepressants.

In addition, opioid narcotic analgesics may be combined to form pharmaceutical compositions, for example, oxycodone (Percadan, Percacet, Oxycontin, Tylox), pethidine/meperidine (Demerol), methadone (Physeptone, Dolophine), levorphanol (Dromoran, Levodromoran), hydromorphone (Dilaudid), and buprenorphine (Temgesic).

For the purposes of the present invention the term "excipient" and "carrier" are used interchangeably throughout the description of the present invention and said terms are defined herein as, "ingredients which are used in the practice of formulating a safe and effective pharmaceutical composition."

The formulator will understand that excipients are used primarily to serve in delivering a safe, stable, and functional pharmaceutical, serving not only as part of the overall vehicle for delivery but also as a means for achieving effective absorption by the recipient of the active ingredient. An excipient may fill a role as simple and direct as being an inert filler, or an excipient as used herein may be part of a pH stabilizing system or coating to insure delivery of the ingredients safely to the stomach. The formulator can also take advantage of the fact the compounds of the present invention have improved cellular potency, pharmacokinetic properties, as well as improved oral bioavailability.

The present invention also relates to compositions or formulations which comprise a precursor or "pro-drug" form of the inflammatory cytokine release-inhibiting compounds according to the present invention. In general, these precursor-comprising compositions of the present invention comprise:

- 53
- nnn3
- a) an effective amount of one or more derivatives of the 1,1,3-tri-substituted ureas according to the present invention which act to release *in vivo* the corresponding analog which is effective for inhibiting release of inflammatory cytokines; and
 - b) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

METHOD OF USE

The present invention also relates to a method for controlling the level of one or more inflammation inducing cytokines, *inter alia*, interleukin-1 (IL-1), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-8 (IL-8) and thereby controlling, mediating, or abating disease states affected by the levels of extracellular inflammatory cytokines. The present method comprises the step of administering to a human or higher mammal an effective amount of a composition comprising one or more of the inflammatory cytokine inhibitors according to the present invention.

The present invention also relates to the use of the 1,1,3-tri-substituted ureas according to the present invention in the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory cytokine related disorders. These disorders are described herein above under Inflammatory Disease States.

Because the inflammatory cytokine inhibitors of the present invention can be delivered in a manner wherein more than one site of control can be achieved, more than one disease state can be modulated at the same time. Non-limiting examples of diseases which are affected by control or inhibition of inflammatory cytokine inhibitors, thereby modulating excessive cytokine activity, include osteoarthritis, rheumatoid arthritis, diabetes, human Immunodeficiency virus (HIV) infection.

The present invention further relates to a method for providing analgesia and/or pain relief to humans or higher mammals which comprises the step of administering to said human or higher mammal an effective amount of a 1,1,3-tri-substituted urea described herein above. This method of treatment would also be effective for the treatment of fibromyalgia. This method of treatment may comprise administering to the human or higher mammal a direct amount of one or more analogs. Alternatively, the

method comprises the step of administering to said human or higher mammal a pharmaceutical composition which comprises:

- a) an effective amount of one or more 1,1,3-trisubstituted ureas and derivatives thereof according to the present invention which are effective for inhibiting release of inflammatory cytokines;
- b) an effective amount of one or more compounds having pain relief properties; and
- c) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

The yet further aspect of the present invention relates to methods for reducing inflammatory bowel disease (IBD) in humans and higher mammals, said method comprising the step of administering to a human or high mammal an effective amount of a 1,1,3-tri-substituted urea according to the present invention.

Elevated levels of pro-inflammatory cytokines are implicated in many disease states and inhibition of pro-inflammatory cytokine production offers the opportunity to treat or prevent a wide range of diseases and conditions involving elevated levels of pro-inflammatory cytokines. Cytokines have been linked to acute and chronic inflammatory diseases, such as the inflammatory reaction induced by endotoxin or inflammatory bowel disease (IBD), Crohn's disease and ulcerative colitis, for example, see:

- i) Rankin, E. C. C., *et al.* 1997, *British J. Rheum.* 35:334;
- ii) Stack, W. A., *et al.* 1997, *The Lancet* 349:521;

both of which are incorporated herein by reference.

An additional aspect of the present invention relates to methods for reducing psoriasis in humans and higher mammals, said method comprising the step of administering to a human or high mammal an effective amount of a 1,1,3-tri-substituted urea according to the present invention. It is well established that the control of cytokine activity is directly related to the formation of psoriasis and inhibition of this activity can be used as a therapy to control this condition. For example, see:

Lamotalos J., *et al.*, "Novel Biological Immunotherapies for Psoriasis." *Expert Opinion Investigative Drugs*, (2003); 12, 1111-1121.

59
00055

The present invention, therefore, comprises a method for treating psoriasis in humans which comprises the step of administering to said human a pharmaceutical composition which comprises:

- a) an effective amount of one or more 1,1,3-tri-substituted urea and derivatives thereof according to the present invention which are effective for inhibiting and/or controlling the release of inflammatory cytokines; and
- b) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

The above-described composition is also effective as a therapy against the following disease states, and therefore, provides a method for controlling said disease states:

Congestive Heart Failure^{1,2,3,4,4}; hypertension⁵; chronic obstructive pulmonary disease and septic shock syndrome⁶; adult respiratory distress and asthma⁶; atherosclerosis⁹; muscle degeneration and periodontal disease¹⁰; cachexia, Reiter's syndrome, gout, acute synovitis, eating disorders, *inter alia*, anorexia and bulimia nervosa¹¹; fever, malaise, myalgia and headaches¹². The following are included herein by reference.

1. Han et al., *Trends in Cardiovascular Medicine*, 10:19, (2000);
2. Hunter et al., *New England Journal of Medicine*, 341:1276, (1999);
3. Behr et al. *Circulation*, 102:II-289, (2000);
4. Shimamoto et al, *Circulation*: 102:II-289, (2000);
5. Ankrust et al., *American Journal of Cardiology*,. 83:376 (1999);
6. Singh, et al., *Journal of Hypertension*, 9:867 (1996);
7. Dinarello, C. A., *Nutrition* 11:492 (1995);
8. Renzetti, et al. *Inflammation Res.* 46:S143;
9. Elhage, et al., *Circulation* 97:242 (1998);
10. Howells, *Oral Dis.* 1:266 (1995);
11. Holden, et al., *Medical Hypothesis* 47:423 (1996);
12. Beisel, *American Journal of Clinical Nutrition*, 62:813 (1995).

The compounds of the present invention can be used in the manufacture of one or more medicaments, non-limiting examples of which are:

- 56
- 00076
- i) a compound for use in the manufacture of a medicament for the treatment of inflammation;
 - ii) a compound for use in the manufacture of a medicament for the treatment of rheumatoid arthritis or osteoarthritis;
 - iii) a compound for use in the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD), septic shock, cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory disease, and cachexia;
 - iv) a compound for use in the manufacture of a medicament for the treatment of psoriasis;
 - v) a compound for use in the manufacture of a medicament for the treatment of pain.

PROCEDURES

The compounds of the present invention can be evaluated for efficacy, for example, measurements of cytokine inhibition constants, K_i , and IC_{50} values can be obtained by any method chosen by the formulator.

Non-limiting examples of suitable assays include:

- i) UV-visible substrate enzyme assay as described by L. Al Reiter, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 43, 87-96 (1994).
- ii) Fluorescent substrate enzyme assay as described by Thornberry et al., *Nature*, 356, 768-774 (1992).
- iii) PBMC Cell assay as described in U.S. 6,204,261 B1 Batchelor et al., issued March 20, 2001.

Each of the above citations is included herein by reference.

Inhibition of Tumor Necrosis Factor, $TNF-\alpha$

In addition, Tumor Necrosis Factor, $TNF-\alpha$, inhibition can be measured by utilizing lipopolysaccharide (LPS) stimulated human monocytic cells (THP-1) as described in:

- i) K. M. Mohler et al., "Protection Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing", *Nature*, 370, pp 218-220 (1994).

- ii) U.S. 6,297,381 B1 Cirillo et al., issued October 2, 2001, incorporated by reference and reproduced herein below in relevant portion thereof.

The inhibition of cytokine production can be observed by measuring inhibition of TNF- α in lipopolysaccharide stimulated THP-1 cells. All cells and reagents are diluted in RPMI 1640 with phenol red and L-glutamine, supplemented with additional L-glutamine (total: 4 mM), penicillin and streptomycin (50 units/mL each) and fetal bovine serum (FBS 3%) (GIBCO, all conc. Final). Assay is performed under sterile conditions, only test compound preparation is non-sterile. Initial stock solutions are made in DMSO followed by dilution into RPMI 1640 2-fold higher than the desired final assay concentration. Confluent THP-1 cells (2×10^5 cells/mL, final conc.; American Type Culture Company, Rockville, Md.) are added to 96 well polypropylene round bottomed culture plates (Costar 3790; sterile) containing 125 μ L test compound (2-fold concentrated) or DMSO vehicle (controls, blanks). DMSO concentration should not exceed 0.2% final. Cell mixture is allowed to preincubate for 15 minutes at 37 °C, 5% CO₂ prior to stimulation with lipopolysaccharide (LPS, 1 μ g/mL final; Sigma L-2630, from *E. coli* serotype 0111.B4; stored as 1 mg/mL stock in endotoxin screened diluted H₂O vehicle at -80 °C). Blanks (unstimulated) receive H₂O vehicle; final incubation volume is 250 μ L. Incubation (4 hours) proceeds as described above. Assay is to be terminated by centrifuging plates 5 minutes at room temperature, 1600 rpm (4033 g); supernatants are then transferred to clean 96 well plates and stored at -80 °C until analyzed for human TNF- α by a commercially available ELISA kit (Biosource #KHC3015, Camarillo, Ca.). The calculated IC₅₀ value is the concentration of the test compound that caused a 50% decrease in the maximal TNF- α production.

Results for representative compounds according to the present invention are listed in Table below.

TABLE III

Compound Name	TNF- α IC ₅₀ (nM)
1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea	16

1-(4-Fluorophenyl)-1-{2-[(1S)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea	30
1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea	666
1-(4-Ethoxyphenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea	276
1-(4-Methylsulfanylphenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea	26
1-(4-Methoxyphenyl)-1-{2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-butyl-urea	324
1-(4-Fluorophenyl)-1-[2-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-ethyl-urea	86
1-(4-Fluorophenyl)-1-[2-(<i>iso</i> -propylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-ethyl-urea	28

Iodoacetate Induced Arthritis Test.

The following procedure is used for *in vivo* testing for arthritis efficacy. Sprague-Dawley male rats weighting 200-225 grams from Harlan (Oregon, WI) housed singly in wire cages in sanitary, ventilated animal rooms with controlled temperature, humidity and regular light cycles were used. Rodent chow (Ralston-Purina, Richmond, IN) and water were allowed *ad libitum*. Animals were acclimated for one week before use.

Arthritis was induced by a single intraarticular injection of iodoacetate into the knee joint of rats anesthetized using (3:1) CO₂/O₂. A 10 mg/ml concentration of monosodium iodoacetate (IA) (Aldrich Chemical, Milwaukee, WI) was prepared using injectable saline as the vehicle. After appropriate anesthesia each rat was positioned on its back and the left leg was flexed 90 degrees at the knee. The patellar ligament was palpated below the patella and the injection was made into this region. Each rat received 0.020 ml intra-articular injection of sodium IA, into the left knee using a glass gas tight syringe with a 27 gauge 1/4 inch needle, on day 1 of the study. Care was taken not to advance the needle in too far into the cruciate ligaments.

59

Groups consisted of animals being dosed orally with 1-(4-fluorophenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea (the (*S*) enantiomer of compound 23 from Table I) @ 25 mg/kg BID (~every 12 hours for 5 days) and Vehicle dosed orally @ 2.5 ml/kg BID (~every 12 hours for 5 days). Following dosing, animals remained on study until humanely sacrificed on day 22 by way of CO₂ overdose.

Animals were weighed weekly during this study for health monitoring. Animals were sacrificed on day 22 and the left joint was immediately disarticulated and fixed in 10% buffered formalin for 24 to 48 hours prior to capturing the image.

After fixation, an image of the tibial cartilage surface was captured using an Optimas (Optimas, Media Cybernetics LP, Silver Springs, MA) image analysis system. The image was used for grading the severity of damaged cartilage. Three independent observers assessed the damage in a blinded manner using a scale of 0-4 of increasing severity (0 = normal; 4 = maximum severity).

As described herein above, the compounds of the present invention have been found to be effective as analgesics. One convenient means for evaluating pain and for measuring the effective amount of compound(s) necessary to achieve analgesia and, therefore, provide a means for determining the amount of compound(s) which comprises a pharmaceutical composition of the present invention and the amount of compound(s) necessary for use in the methods described herein, is the Rat Thermal Hyperalgesia Model as described herein below.

The Rat Thermal Hyperalgesia Model, i.e., "Hargreaves Method" [Hargreaves, K., et al., *Pain*, (1988), 32:77-88], is used to determine the level at which the systemic administration of test compounds attenuate the hyperalgesia response subsequent to an intraplantar injection of carrageenan.

Analgesia Test Method:

Sprague-Dawley male rats weighing 100-150 g and housed two per shoebox cage in sanitary, ventilated animal rooms with controlled temperature, humidity and regular light cycles are used. Rodent chow and water were allowed *ad libitum*. Animals are acclimated for one week before use. All animal use is in accordance with the United States Department of Agriculture guidelines for humane care.

60

00050

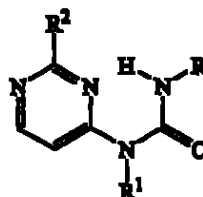
On the first day of study, each animal is acclimated to test equipment and the baseline paw withdrawal latency (PWL) to a radiant heat source is recorded. The following day, animals are orally dosed with vehicle or test compound. Thirty minutes later, each animal receives a 0.1 mL intra plantar injection of carrageenan (1.2% solution, w/v) into the left hind paw. Four hours post-carrageenan injection, animals are returned to the test equipment to determine PWL of the inflamed paw. The animals are then humanely euthanized with an overdose of carbon dioxide.

Statistical analysis of data: Change from pre to post PWL for each animal is calculated. Statistical comparison between treatment groups on these two end points are made via an ANCOVA model with treatment terms, as well as pre-treatment measure as baseline covariate.

While particular embodiments of the present invention have been illustrated and described, it would be obvious to those skilled in the art that various other changes and modifications can be made without departing from the spirit and scope of the invention. It is therefore intended to cover in the appended claims all such changes and modifications that are within the scope of this invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound, including all enantiomeric or diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, said compound having the formula:



wherein R is substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ linear or branched alkyl;

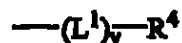
R¹ has the formula:



R³ is a unit selected from the group consisting of:

- i) substituted or unsubstituted C₃-C₁₀ carbocyclic;
- ii) substituted or unsubstituted C₆-C₁₀ aryl;
- iii) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heterocyclic; and
- iv) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heteroaryl;

R² has the formula:



R⁴ is a unit selected from the group consisting of:

- i) hydrogen;
- ii) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ linear or branched hydrocarbyl;
- iii) substituted or unsubstituted C₃-C₁₀ carbocyclic;
- iv) substituted or unsubstituted C₆-C₁₀ aryl;
- v) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heterocyclic; and
- vi) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heteroaryl;

L and L¹ are linking groups each of which are independently selected from the group consisting of:

- i) -C(R⁵)₂;
- ii) -NR⁵-; and
- iii) -O-;

each R⁵ is hydrogen, C₁-C₄ linear or branched alkyl; or two R⁵ units can be taken together to form a carbonyl unit;

the indices x and y are each independently 0 or 1.

2. A compound according to Claim 1 wherein R is a C₁-C₄ alkyl unit chosen from methyl, ethyl, n-propyl, *iso*-propyl, n-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, and *tert*-butyl.
3. A compound according to Claim 1 wherein R is a substituted C₁-C₄ alkyl unit chosen from -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CHOH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NH₂, and -CH₂N(CH₃)₂.
4. A compound according to Claim 1 wherein R is a C₅-C₁₀ linear or methyl branched alkyl unit.
5. A compound according to Claim 4 wherein R is chosen from n-pentyl, *iso*-pentyl, *neo*-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, 2-methylhexyl, 3-methylhexyl, 4-methylhexyl, 2-methylheptyl, n-octyl, n-nonyl, and n-decyl.
6. A compound according to Claim 1 wherein R¹ has the formula:
- $$\text{---(L)}_x\text{---R}^3$$
- the index x is equal to 0 or 1, and R³ is chosen from 4-methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methylphenyl, and 4-methylsulfanyphenyl.
7. A compound according to Claim 1 wherein R² is chosen from (*S*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino, (*R*)-2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino, (*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino, (*R*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino, (*S*)-1-phenyl-ethylamino, (*R*)-1-phenyl-ethylamino, and isopropylamino.
8. A compound chosen from:
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methyl-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea;

- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-propyl-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-butyl-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-butyl-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*sec*-butyl-urea;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*tert*-butyl-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methyl-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-propyl-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-butyl-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-butyl-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*sec*-butyl-urea;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*tert*-butyl-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methyl-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea;

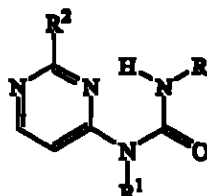
64

non 7/4

- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-propyl-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-butyl-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-butyl-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*sec*-butyl-urea;
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*tert*-butyl-urea;
- 1-(4-Methyl-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methyl-urea;
- 1-(4-Methyl-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-ethyl-urea;
- 1-(4-Methyl-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-urea;
- 1-(4-Methyl-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-propyl-urea;
- 1-(4-Methyl-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-butyl-urea;
- 1-(4-Methyl-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*iso*-butyl-urea;
- 1-(4-Methyl-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*sec*-butyl-urea; and
- 1-(4-Methyl-phenyl)-1-{2-[(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-*tert*-butyl-urea.

9. A pharmaceutical composition comprising:

- a) an effective amount of a compound, including all enantiomeric or diastereomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, said compound having the formula:



wherein R is substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ linear or branched alkyl;

R¹ has the formula:



R³ is a unit selected from the group consisting of:

- i) substituted or unsubstituted C₃-C₁₀ carbocyclic;
- ii) substituted or unsubstituted C₆-C₁₀ aryl;
- iii) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heterocyclic; and
- iv) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heteroaryl;

R² has the formula:



R⁴ is a unit selected from the group consisting of:

- i) hydrogen;
- ii) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ linear or branched hydrocarbyl;
- iii) substituted or unsubstituted C₃-C₁₀ carbocyclic;
- iv) substituted or unsubstituted C₆-C₁₀ aryl;
- v) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heterocyclic; and
- vi) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heteroaryl;

L and L¹ are linking groups each of which are independently selected from the group consisting of:

- i) -C(R⁵)₂;
- ii) -NR⁵-; and
- iii) -O-;

each R⁵ is hydrogen, C₁-C₄ linear or branched alkyl; or two R⁵ units can be taken together to form a carbonyl unit;

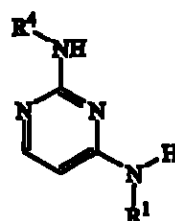
the indices x and y are each independently 0 or 1; and

6b

non sig

- b) one or more pharmaceutically compatible excipients.
10. A composition comprising:
 - a) an effective amount of one or more compounds according to Claim 1; and
 - b) one or more excipients.
 11. A method for controlling inflammation in humans, said method comprising administering to humans an effective amount of a compound according to Claim 1.
 12. A method for treating rheumatoid arthritis or osteoarthritis in humans, said method comprising administering to humans an effective amount of a compound according to Claim 1.
 13. A method for treating inflammatory bowel disease (IBD), septic shock, cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory disease, and cachexia in humans, said method comprising administering to humans an effective amount of a compound according to Claim 1.
 14. A method for treating psoriasis in humans, said method comprising administering to humans an effective amount of a compound according to Claim 1.
 15. A method for providing analgesia in humans, said method comprising administering to humans an effective amount of a compound according to Claim 1.
 16. A method for providing analgesia in humans, said method comprising administering to humans an effective amount of a pharmaceutical composition, said composition comprising:
 - a) an effective amount of one or more compounds according to Claim 1; and
 - b) one or more pharmaceutically compatible excipients.

17. A method for providing analgesia in humans, said method comprising administering to humans an effective amount of a pharmaceutical composition, said composition comprising:
- a) an effective amount of one or more compounds according to Claim 1 in an amount effective for providing analgesia;
 - b) an effective amount of one or more compounds having pain relief properties chosen from acetaminophen, aspirin, difunisal, dipyron, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, fenbufen, ketoprofen, flurbiprofen, indomethacin, ketorolac, diclofenac, floctafenine, piroxicam, celecoxib, and rofecoxib oxycodone, pethidine, methadone, levorphanol, hydromorphone, and buprenorphine; and
 - c) one or more pharmaceutically acceptable excipients.
18. The use of a compound according to Claim 1 in the manufacture of a medicament for the treatment of inflammation.
19. The use of a compound according to Claim 1 in the manufacture of a medicament for the treatment of rheumatoid arthritis or osteoarthritis.
20. The use of a compound according to Claim 1 in the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD), septic shock, cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory disease, or cachexia.
21. The use of a compound according to Claim 1 in the manufacture of a medicament for the treatment of psoriasis.
22. The use of a compound according to Claim 1 in the manufacture of a medicament for the treatment of pain.
23. A process for preparing a tri-substituted urea comprising:
- a) reacting a 2,4-diaminopyrimidine having the formula:

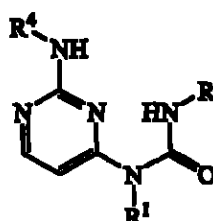


with bis-trimethylsilyl trifluoroacetamide to form *in situ* an activated 2,4-diamino-pyrimidine; and

- b) reacting said activated 2,4-diaminopyrimidine, formed *in situ* in step (a), with an isocyanate having the formula:



to form a tri-substituted urea having the formula:



wherein R is substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ linear or branched alkyl; R¹ has the formula:



R³ is a unit selected from the group consisting of:

- i) substituted or unsubstituted C₃-C₁₀ carbocyclic;
- ii) substituted or unsubstituted C₆-C₁₀ aryl;
- iii) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heterocyclic; and
- iv) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heteroaryl;

R⁴ is a unit selected from the group consisting of:

- i) hydrogen;
- ii) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ linear or branched hydrocarbyl;
- iii) substituted or unsubstituted C₃-C₁₀ carbocyclic;
- iv) substituted or unsubstituted C₆-C₁₀ aryl;
- v) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heterocyclic; and
- vi) substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ heteroaryl;

L is a linking group independently selected from the group consisting of:

- i) -C(R⁵)₂;

ii) $-NR^5$; and

iii) $-O-$;

each R^5 is hydrogen, C_1 - C_4 linear or branched alkyl; or two R^5 units can be taken together to form a carbonyl unit;

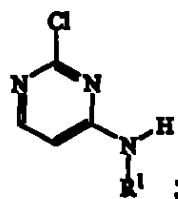
the index x is 0 or 1.

24. A process for preparing a tri-substituted urea comprising:

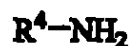
a) reacting 2,4-dichloropyrimidine with an amine having the formula:



in the presence of $NaHCO_3$ wherein R^1 is substituted or unsubstituted C_6 - C_{10} aryl; to form a 2-chloro-4-aminopyrimidine having the formula:



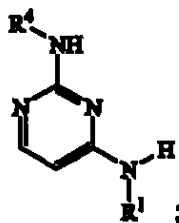
b) reacting said 2-chloro-4-aminopyrimidine with an amine having the formula:



wherein R^4 is chosen from:

- i) hydrogen;
- ii) substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} linear or branched hydrocarbyl;
- iii) substituted or unsubstituted C_3 - C_{10} carbocyclic;
- iv) substituted or unsubstituted C_6 - C_{10} aryl;
- v) substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} heterocyclic; and
- vi) substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} heteroaryl;

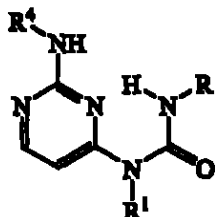
to form a 2,4-diaminopyrimidine having the formula:



- c) treating said 2,4-diaminopyrimidine with oxalic acid to form the 2,4-diaminopyrimidine oxalic acid salt;
- d) reacting said 2,4-diaminopyrimidine oxalic acid salt with bis-trimethylsilyl trifluoroacetamide form an activated 2,4-diaminopyrimidine; and
- e) reacting said activated 2,4-diaminopyrimidine with an isocyanate having the formula:



R is substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ linear or branched alkyl;
to form a tri-substituted urea having the formula:



CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a ureas 1-(N-aril
5 sustituidas)-1-N-(2-pirimidin-4-il sustituidas)-3-N-(alquil
o alquil sustituidas) las cuales inhiben la liberación de
citocinas inflamatorias extracelulares, dichas citocinas son
responsables de uno o más trastornos de humanos o mamíferos
superiores. La presente invención se refiere además a
10 composiciones que comprenden dichas ureas N-1,1,3-
trisustituidas y métodos para prevenir, disminuir, o de
cualquier otra forma controlar las enzimas que se entiende
son los componentes activos responsables de los trastornos
descritos en la presente.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La interleucina -1 (IL-1) y el factor de necrosis
tumoral- α (TNF- α) se encuentran entre las sustancias
20 biológicas importantes conocidas colectivamente como
"citocinas". Se considera que estas moléculas son mediadoras
de la respuesta inflamatoria asociada con el reconocimiento
inmunológico de agentes infecciosos.

Estas citocinas proinflamatorias se indican que son
25 mediadores importantes de muchos trastornos o síndromes, entre
ellos, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad
inflamatoria intestinal (EII), shock séptico, disfunción
cardiopulmonar, enfermedad respiratoria aguda, caquexia,
psoriasis, y por tanto son responsables de la progresión y
30 manifestación de trastornos en humanos.

Por lo tanto, existe desde hace mucho tiempo la
necesidad por compuestos y composiciones farmacéuticos que

.. 0007/72

comprenden compuestos, los cuales pueden bloquear, disminuir, controlar, mitigar, o prevenir la liberaciones de las citocinas de las células que las producen.

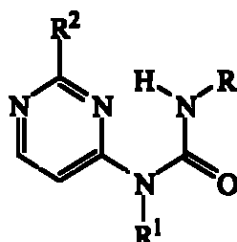
5

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención satisface las necesidades antes mencionadas ya que se ha descubierto sorprendentemente que ciertas ureas 1-(N-aril sustituidas)-
10 1-N-(2-pirimidin-4-il sustituidas)-3-N-(alquil o alquil sustituidas) son eficaces para inhibir la liberación de citocinas inflamatorias, entre ellas, interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α) de células y de ese modo prevenir, disminuir o de cualquier otra forma
15 controlar las enzimas consideradas como los componentes activos responsables de los trastornos descritos en la presente.

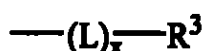
El primer aspecto de la presente invención se refiere a compuestos, incluyendo todas las formas
20 enantioméricas y diasterioméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos; dichos compuestos tienen la fórmula:

25



en donde R es alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido
30 o no sustituido;

R¹ tiene la fórmula:



R^3 es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

- 5 i) Carbocíclico de C_3-C_{10} sustituido o no sustituido;
- ii) arilo de C_6-C_{10} sustituido o no sustituido;
- iii) heterociclo de C_1-C_{10} sustituido o no sustituido; y
- 10 iv) heteroarilo de C_1-C_{10} sustituido o no sustituido;

R^2 tiene la fórmula:



R^4 es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

- i) Hidrógeno;
- ii) hidrocarbilo de C_1-C_{10} lineal o ramificado,
- 20 sustituido o no sustituido;
- iii) carbocíclico de C_3-C_{10} sustituido o no sustituido;
- iv) arilo de C_6-C_{10} sustituido o no sustituido;
- v) heterociclo de C_1-C_{10} sustituido o no
- 25 sustituido; y
- vi) heteroarilo de C_1-C_{10} sustituido o no sustituido;

L y L^1 son grupos de enlace cada uno de los cuales, independientemente, se selecciona del grupo que

30 comprende:

- i) $-C(R^5)_2-$;
- ii) $-NR^5-$; y

iii) -O-;

.- 0007

74

cada R⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado; o dos unidades R⁵ se pueden unir entre sí para formar una unidad de carbonilo;

5 los índices x e y son, independientemente, cada uno 0 o 1.

La presente invención se refiere además a composiciones o formulaciones las cuales comprenden los compuestos inhibidores de la liberación de citocina
10 inflamatoria de conformidad con la presente invención. En general, las composiciones de la presente invención están constituidas por:

a) Una cantidad de una o más ureas 1,1,3-trisustituídas y derivados de éstas de
15 conformidad con la presente invención, las cuales son eficaces para inhibir la liberación de citocinas inflamatorias; y

b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Las composiciones farmacéuticas están dirigidas a una o más enfermedades relacionadas con la liberación de la citocina inflamatoria, entre otras, están las que se seleccionan de osteoartritis, artritis reumatoide, diabetes, infección por virus de inmunodeficiencia humana (HIV, por
25 sus siglas en inglés), dolor (composiciones que proporcionan analgesia), psoriasis, y enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, por sus siglas en inglés).

La presente invención se refiere además a métodos para controlar una o más enfermedades en humanos o
30 mamíferos superiores, entre ellos, enfermedades seleccionadas de osteoartritis, artritis reumatoide, diabetes, infección por virus de inmunodeficiencia humana

(VIH), dolor (composiciones que proporcionan analgesia), psoriasis, y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los métodos comprenden administrar a un humano o mamífero superior que necesite alivio una cantidad eficaz de una o
5 más ureas 1,1,3-trisustituidas como se describe más adelante.

La presente invención también proporciona un método para preparar las ureas 1,1,3-trisustituidas (análogos) de la presente invención.

10 Estos y otros objetos, características y ventajas serán evidentes para las personas de experiencia ordinaria en la industria a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones de la presente se
15 expresan en peso a menos que se especifique de otro modo. Todas las temperaturas se expresan en grados Celsius (°C) a menos que se especifique de cualquier otra forma. Todos los documentos citados se consideran incorporados en este documento en su parte relevante como referencia. La cita de
20 cualquier documento no debe interpretarse como una admisión de que representa una industria anterior con respecto a la presente invención.

276

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención trata varias necesidades médicas no satisfechas, entre ellas;

- 5 1) Proporcionar composiciones farmacéuticas capaces de bloquear eficazmente la producción de citocina inflamatoria de células, lo cual al hacerlo permite la mitigación, alivio, control, disminución, retraso, o prevención de uno o más
- 10 trastornos o síndromes los cuales se relacionan a la liberación extracelular una o más citocinas;
- a) Afectar la liberación de interleucina-1 (IL-1): implicada como la molécula
- 15 responsable de un gran número de trastornos, entre ellos, artritis reumatoide, osteoartritis, así como otros trastornos los cuales están relacionados con la degradación del tejido conectivo;
- 20 b) afectar la expresión de la cicloxigenasa-2 (COX-2) inducible: los inhibidores de la liberación de citoquinas se proponen como inhibidores de la expresión COX-2 inducible, lo cual
- 25 se ha demostrado que aumenta por las citoquinas.
- 2) proporcionar composiciones farmacéuticas las cuales son eficaces en afectar la liberación de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α): esta
- 30 citocina proinflamatoria se sugiere como un importante mediador en muchos trastornos o síndromes, entre ellos, artritis reumatoide,

77

osteoartritis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), shock séptico, disfunción cardiopulmonar, enfermedad respiratoria aguda, y caquexia.

- 5 3) proporcionar una composición farmacéutica la cual es eficaz en proporcionar analgesia, o de cualquier otra forma aliviar el dolor en humanos y mamíferos superiores.

Estas y otras necesidades médicas no satisfechas
10 se resuelven sorprendentemente por los compuestos de la presente invención, los cuales son capaces de afectar selectivamente uno o más trastornos, condiciones, o síndromes causados o afectados por la liberación extracelular de citocinas.

15 Aunque cada compuesto no será eficaz contra cada uno de los trastornos afectados por la liberación extracelular de citocinas, no obstante, el formulador selecciona el compuesto y la conformación de una composición farmacéutica utilizada para tratar la condición o enfermedad seleccionada, cuyos
20 ejemplos no limitantes se describen más adelante en el presente documento.

La presente invención se refiere a ureas 1,1,3-trisustituidas, por ejemplo, 1-(3-aril sustituidas)-1-(2-pirimidin-4-il sustituidas)-3-alquil ureas, 1-(2-aril
25 sustituidas)-1-(2-pirimidin-4-il sustituidas)-3-alquil ureas, 1-(2,6-disustituidas aril sustituidas)-1-(2-pirimidin-4-il sustituidas)-3-alquil ureas, y similares las cuales son adecuadas para mediar, controlar o de cualquier otra forma inhibir la liberación extracelular de ciertas
30 citocinas, especialmente las citocinas inflamatorias, dichas citocinas juegan un rol en la estimulación, causa, o

manifestación de una gran variedad de enfermedades, trastornos, o síndromes.

La siguiente jerarquía química se utiliza por toda la especificación para señalar particularmente y reivindicar claramente las unidades que comprenden la presente invención. El término "hidrocarbilo" representa cualquier unidad a base de átomos de carbono que opcionalmente contiene uno o más grupos funcionales orgánicos, incluyendo las sales que comprenden átomos inorgánicos, entre ellas, sales de carboxilato y sales de amonio cuaternario. Se incluyen en el término "hidrocarbilo" los términos unidades "acíclicas" y "cíclicas" las cuales dividen las unidades de hidrocarbilo en tipos cíclicos y no cíclicos. Las unidades de hidrocarbilo cíclico incluyen sistemas monocíclicos, bicíclicos, de anillo fusionado, y de anillo espirocíclico. Las unidades heterocíclicos o de heteroarilo comprenden uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y combinaciones de éstos heteroátomos.

1. Hidrocarbilo de C₁-C₁₀ acíclico, sustituido y no sustituido: Para los fines de la presente invención, el término "hidrocarbilo de C₁-C₁₀ acíclico, sustituido y no sustituido" abarca 3 categorías de unidades:

- i) Alquilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado; los ejemplos no limitantes de éstos incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), isobutilo (C₄) y ter-butilo (C₄); alquilo de C₁-C₁₀ sustituido, lineal o ramificado; los ejemplos no limitantes de éste incluyen

nnn 79

5 hidroximetilo (C₁), clorometilo (C₁),
trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁),
1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxietilo (C₂),
1,2-difluoroetilo (C₂) y 3-carboxipropilo
(C₃).

10 ii) alquenilo de C₂-C₁₀ lineal o ramificado;
los ejemplos limitantes de éste incluyen
etenilo (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo
(también 2-metiletenilo) (C₃), isopropenilo
(también 2-metileten-2-ilo) (C₃) y buten-4-
ilo (C₄); alquenilo de C₂-C₁₀ sustituido,
lineal o ramificado; los ejemplos no
limitantes de éste incluyen 2-cloroetenilo
(también 2-clorovinilo) (C₂), 4-
15 hidroxibuten-1-ilo (C₄), 7-hidroxi-7-
metiloct-4-en-2-ilo (C₉) y 7-hidroxi-7-
metilocta-3,5-dien-2-ilo (C₉).

20 iii) alquinilo de C₂-C₁₀ lineal o ramificado;
los ejemplos no limitantes de éste
incluyen etinilo (C₂), prop-2-inilo
(también propargilo) (C₃), propin-1-ilo
(C₃) y 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇);
alquinilo de C₂-C₁₀ sustituido, lineal o
ramificado; los ejemplos no limitantes de
25 éste incluyen 5-hidroxi-5-metilhex-3-
inilo (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-
ilo (C₈) y 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo
(C₉).

30 2. Hidrocarbilo de C₁-C₁₀ cíclico, sustituido y no
sustituido: Para los fines de la presente
invención, el término "hidrocarbilo de C₁-C₁₀

. n n n s p 80

cíclico, sustituido y no sustituido" abarca 5 categorías de unidades:

- 5 i) Unidades carbocíclicas de C_3 - C_{10} ; los ejemplos no limitantes de éstas incluyen ciclopropilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclohexilo (C_6), cicloheptilo (C_7), decalinilo (C_{10}) y decahidro-azulenilo (C_{10}); unidades carbocíclicas de C_3 - C_{10} sustituidas; los
- 10 ejemplos no limitantes de éstas incluyen 2-metilciclopropilo (C_3), 2,5-dimetilciclopentilo (C_5), 4-ter-butilciclopentilo (C_5), 3,5-diclorociclohexilo (C_6) y 4-hidroxiciclohexilo (C_6).
- 15 ii) Unidades arilo de C_6 - C_{10} que incluyen fenilo, naften-1-ilo y naften-2-ilo; unidades arilo de C_6 - C_{10} sustituidas; los ejemplos no limitantes de éstas incluyen
- 20 4-fluorofenilo (C_6), 2,6-di-ter-butilfenilo (C_6), 3-hidroxifenilo (C_6), 8-hidroxinaftilen-2-ilo (C_{10}) y 6-ciano-naftilen-1-ilo (C_{10}).
- 25 iii) Unidades heterocíclicas de C_1 - C_{10} que son unidades heterocíclicas que contienen de 1 a 10 átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y mezclas de éstos; los ejemplos no limitantes de éstas incluyen
- 30 1,2,3,4-tetrazolilo (C_1), aziridinilo (C_2), oxazolilo (C_3), tetrahidrofuranilo (C_4), dihidropiranilo (C_5), piperidin-2-

81

ona (valerolactama) (C₅), 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepinilo (C₇), 2,3-dihidro-1H-indol (C₈) y 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (C₉); unidades heterocíclicas de C₁-C₁₀ sustituidas; los ejemplos no limitantes de éstas incluyen 2-amino-4,5-dihidro-3H-pirrolilo (C₄), N-metilmorfolinilo (C₄), 2,6-dimetilpiperazinilo (C₄) y 1-azabicyclo[2.2.2]octano.

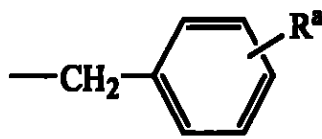
iv) Unidades heteroarilo de C₁-C₁₀ que son unidades de heteroarilo que contienen de 1 a 10 átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y mezclas de éstos; los ejemplos no limitantes de éstas incluyen triazinilo (C₃), furanilo (C₄), tiofenilo (C₄), pirimidinilo (C₄), piridinilo (C₅) y 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (C₈); unidades heteroarilo de C₁-C₁₀ sustituidas; los ejemplos no limitantes de éstas incluyen 4-dimetilaminopiridinilo (C₅) y 2-metilindolilo (C₈).

Las unidades de hidrocarbilo C₁-C₁₀ cíclico sustituido y no sustituido de la presente invención se pueden unir directamente a la estructura de base de pirimidinilo-urea:



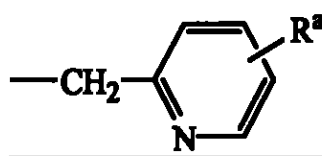
o se pueden unir a la estructura de base en forma de una unidad de enlace (unidades ancladas) descrita más adelante. Las unidades enlazadas o ancladas incluyen las unidades de alquilenarilo las cuales son unidades de arilo unidas a la estructura de base en forma de una unidad de alquileo, por ejemplo, unidades de bencilo que tienen la fórmula:

10



o unidades de alquilenheteroarilo, por ejemplo, una unidad de 2-picolilo que tiene la fórmula:

15



en donde R^a representa una o más sustituciones opcionales para los átomos de hidrógeno del anillo de arilo. Los ejemplos no limitantes de unidades alquilenarilo de C₆-C₁₀ sustituidas y no sustituidas incluyen 2-metilbencilo (C₆), 3-N,N-dimetilaminobencilo (C₆), 4-fluorobencilo (C₆), (8-hidroxi)naftalen-2-ilmetilo (C₁₀) y 2-(3-hidroxifenil)etilo (C₆). Los ejemplos no limitantes de unidades alquilenheteroarilo de C₁-C₁₀ sustituidas y no sustituidas incluyen piperidin-1-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, tetrahidro-piran-4-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo, isoquinolin-1-ilmetilo e imidazolin-2-iletilo. Los ejemplos no limitantes de unidades alquilencarbocíclicas de C₃-C₁₀

... nnnn 83

incluyen ciclopropilmetilo (C_3), ciclopentiletilo (C_5) y
ciclohexilmetilo (C_6).

El término "ariloilo", según se refiere a la
presente invención, son derivados de unidades de arilo
5 unidas a una unidad de carbonilo; las unidades de arilo
incluyen benceno y naftaleno. Un ejemplo no limitante de una
unidad de ariloilo es una unidad de benzoilo sustituido o no
sustituido que tiene la fórmula general:

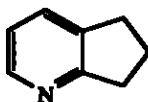


en donde R^A representa una o más posibles sustituciones para
un átomo de hidrógeno. Las unidades de heteroariloilo son
15 unidades que se derivan de unidades de heteroarilo unidas a
una unidad de carbonilo.

Para los fines de la presente invención, las
unidades de anillos fusionados, así como los anillos
espirocíclicos, anillos bicíclicos y similares, que
20 comprenden un solo heteroátomo, serán considerados que
pertenecen a la familia cíclica del anillo que contiene
heteroátomo. Por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina que
corresponde a la fórmula:

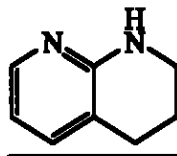


se considera, para los fines de la presente invención, una
unidad heterocíclica. 6,7-Dihidro-5H-[1]piridina que tiene
30 la fórmula:



se considera, para los fines de la presente invención, una
 unidad de heteroarilo. Cuando una unidad de anillo fusionado
 5 contiene heteroátomos en un anillo tanto saturado como de
 arilo, el anillo de arilo predominará y determinará el tipo
 de la Categoría a la cual se asigna el anillo. Por ejemplo,
 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina que corresponde a la
 fórmula:

10



se considera, para los fines de la presente invención, una
 15 unidad de heteroarilo.

El término "sustituido" se usa por toda la
 especificación. El término "sustituido" se define en la
 presente como "una porción de hidrocarbilo, sea acíclica o
 cíclica, la cual tiene uno o más átomos de hidrógeno
 20 reemplazados por un sustituyente o varios sustituyentes como
 se define más adelante. Las unidades que sustituyen por
 átomos de hidrógeno son capaces de reemplazar un átomo de
 hidrógeno, dos átomos de hidrógeno, o tres átomos de
 hidrógeno de una porción de hidrocarbilo a la vez. Además,
 25 estos sustituyentes pueden reemplazar dos átomos de hidrógeno
 en dos carbonos adyacentes para formar dicho sustituyente,
 una nueva porción o unidad". Por ejemplo, una unidad
 sustituida que requiere un solo reemplazo de átomo de
 hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo y similares. Una
 30 sustitución de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo,
 oximino y similares. La sustitución de dos átomos de

hidrógeno de dos átomos de carbono adyacentes incluye el grupo epoxi y similares. La sustitución de tres hidrógenos incluye ciano y similares. En la presente especificación, el término "sustituido" se usa para indicar que una entidad

5 hidrocarbilo, entre otros, anillos aromáticos, cadenas alquílicas, etc., puede tener uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por un sustituyente. Cuando una entidad se describe como "sustituida", pueden estar sustituidos varios átomos de hidrógeno. Por ejemplo, 4-hidroxifenilo es un

10 "anillo carbocíclico aromático sustituido" (N,N-dimetil-5-amino)octanilo es una unidad de "alquilo C₈ sustituido, 3-guanidinopropilo" es una unidad de "alquilo C₃ sustituido" y 2-carboxipiridinilo es una "unidad de heteroarilo sustituido".

15 Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituir por átomos de hidrógeno en un hidrocarbilo u otra unidad:

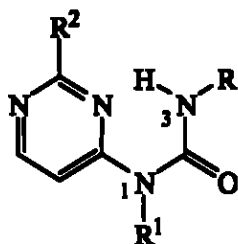
- i) -OR⁸;
- ii) -C(O)R⁸;
- 20 iii) -C(O)OR⁸
- iv) -C(O)N(R⁸)₂;
- v) -CN;
- vi) -N(R⁸)₂;
- vii) -halógeno;
- 25 viii) -CF₃, -CCl₃, -CBr₃; y
- ix) -SO₂R⁸

en donde cada R⁸ es, independientemente, hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; o dos unidades R⁸ se pueden unir entre sí para

30 formar un anillo que comprende de 3 y 7 átomos.

Los compuestos de la presente invención son ureas 1,1,3-trisustituidas que tienen la estructura de base:

5



la cual comprende un átomo de nitrógeno en la primera posición (N¹) y un átomo de nitrógeno en la tercera posición (N³) en cada lado de la unidad de carbonilo central. A este sistema de base se une en el átomo de nitrógeno de la primera posición (N¹), una unidad de pirimidin-4-ilo 2-sustituido que porta las unidades R² como el sustituyente de la posición 2 en el anillo. Está unido también al átomo de nitrógeno de la primera posición (N¹) una unidad R¹ como se define más adelante. Está unido al átomo de nitrógeno de la tercera posición (N³) una unidad R la cual es una unidad como se describe más adelante.

Las unidades R son alquilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido.

El primer aspecto de R se refiere a unidades alquilo de C₁-C₄ seleccionadas de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y ter-butilo.

El segundo aspecto de R se refiere a unidades alquilo de C₁-C₄ sustituidas seleccionadas de -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CHOH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NH₂ y -CH₂N(CH₃)₂. Luego, para preparar los compuestos de la presente invención que comprenden unidades R de conformidad con el segundo aspecto de R puede ser necesario, en función del sustituyente, por ejemplo, hidroxilo o amino, preparar isocianatos que tengan un grupo de protección para cualquier heteroátomo reactivo.

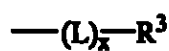
... nnnn 37

Por ejemplo, cuando R es $-\text{CH}_2\text{OH}$ puede ser necesario usar un isocianato que tenga un grupo de protección tal como $\text{OCNCH}_2\text{CH}_2\text{OBoc}$ u $\text{OCNCH}_2\text{CH}_2\text{OCbz}$.

El tercer aspecto de R se refiere a unidades alquilo de C_5 - C_{10} lineales o ramificadas con metilo, seleccionadas de n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 2-metilheptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

Las unidades R^1 tienen la fórmula:

10



en donde R^3 se selecciona de:

- i) carbocíclico de C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido;
- ii) arilo de C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido;
- iii) heterociclo de C_1 - C_{10} sustituido o no sustituido; y
- iv) heteroarilo de C_1 - C_{10} sustituido o no sustituido

el índice x es igual a 0 ó 1, R^3 es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

El primer aspecto de R^3 se refiere a unidades de arilo C_6 sustituido o no sustituido, cuya primera iteración se refiere a unidades seleccionadas de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-metilsulfonilfenilo, y 4-dimetilaminofenilo.

El segundo aspecto de R^3 se refiere a unidades heterocíclicas C_3 , C_4 o C_5 sustituidas o no sustituidas, cuya primera iteración se refiere a anillos de 6 miembros

... 00008888

sustituídos y no sustituídos seleccionados de piperazina, piperidina, morfolina y tetrahidropirano. La segunda iteración de este aspecto de R⁵ se refiere a anillos de 5 miembros seleccionados de tetrahidrofurano, pirrolidina, e imidazolidina. Las unidades heterocíclicas de C₃, C₄ o C₅ pueden unirse a la estructura del núcleo por cualquier átomo del anillo, por ejemplo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, imidazolidin-5-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo y tetrahidropiran-4-ilo.

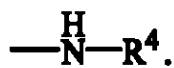
R² tiene la fórmula:



el índice y es igual a 0 ó 1, R⁴ es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

- i) hidrógeno;
- 20 ii) hidrocarbilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;
- iii) carbocíclico de C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido;
- iv) arilo de C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido;
- 25 v) heterociclo de C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido; y
- vi) heteroarilo de C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido.

La primera categoría de R² se refiere a unidades que tienen una unidad de enlace de amino -NH-, dichas unidades R² tiene la fórmula:



El primer aspecto de R^4 como se refiere a primera categoría de R^2 , incluyen hidrocarbilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, cuya primera iteración incluye unidades de alquilo seleccionadas de 1(S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilo, 1(S)-2-metoxi-1-metiletilo, 1(S)-sec-butilo, e iso-propilo.

El segundo aspecto de R^4 se refiere a arilo C_6 anclado, sustituido o no sustituido, cuya primera iteración es fenilo y bencilo sustituido y no sustituido (cuando R^4 comprende un hidrocarbilo cíclico anclado). Ejemplos no limitantes de unidades R^2 incluyen bencilo y (1S)-feniletilo cuando L^1 es -NH-.

El tercer aspecto de R^4 como se refiere a primera categoría de R^2 , incluye heterociclos C_1 - C_{10} sustituido o no sustituido, cuya primera iteración es una unidad de heterocíclico C_4 o C_5 sustituido o no sustituido seleccionada de piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidropirano-4-ilo, y morfolin-4-ilo. La segunda iteración de este aspecto se refiere a una unidad heterocíclica de C_4 o C_5 sustituida o no sustituida encadenada a la unidad enlazante amino, -NH-, por vía de una unidad de metileno, -CH₂-; los ejemplos no limitantes de esta iteración se seleccionan de piperidin-1-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo y morfolin-4-ilmetilo.

L y L^1 son grupos de enlace cada uno de los cuales, independientemente, se selecciona del grupo que comprende:

- i) $-C(R^5)_2-$;
- ii) $-NR^5-$; y
- iii) $-O-$;

... 0001/2

20

R⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄; o dos unidades R⁵ se pueden unir entre sí para formar una unidad de carbonilo y los índices x o y son 0 ó 1. Cuando x o y es igual a 0 el grupo enlazante está ausente; cuando x o y es igual a 1 el grupo enlazante está presente.

El primer aspecto de L¹ se refiere a compuestos en los cuales L¹ se selecciona de -C(O)-, -CH₂- o -NH-. Una primera iteración de este aspecto de L¹ se refiere a la Categoría I - primer aspecto; la primera, segunda y tercera iteraciones, en donde se utiliza -NH- para enlazar unidades R⁴ que son unidades hidrocarbilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido con la estructura central de urea 1,1,3-trisustituida. Un ejemplo no limitante de estas unidades R⁴ incluyen una unidad seleccionada de

15 1(S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilo, 1(S)-2-metoxi-1-metiletilo, 1(S)-sec-butilo, e isopropilo proporcionando de ese modo una R² seleccionada de una unidad seleccionada de 1(S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino, 1(S)-2-metoxi-1-metiletilamino, 1(S)-sec-butilamino, y isopropilamino.

20 Un segundo aspecto de L¹ se refiere a unidades -NH- utilizadas para enlazar unidades heterocíclicas y heterocíclicas ancladas con una unidad de metileno, cuyos ejemplos no limitantes incluyen piperidin-1-ilo, piperidin-1-ilmetilo, piperidin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidro-piran-4-ilmetilo, morfolin-4-ilo, y morfolin-4-ilmetilo.

25

Los análogos (compuestos) de la presente invención están dispuestos en varias categorías para ayudar al formulador a aplicar una estrategia sintética racional para la preparación de análogos los cuales expresamente no se presentan de ejemplo en la presente. La disposición en categorías no implica un aumento o reducción de la eficacia

30

. nnnn ^{a1}

para ninguna de las composiciones de materia que se describe en este documento.

Los compuestos que comprenden la Categoría I de la presente invención son las N-(aril o aril sustituidas)-(2-
5 pirimidin-4-il sustituidas)-N'-alquil ureas que tiene la fórmula:



cuyo primer aspecto se refiere a unidades R que son alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, no sustituido. Ejemplos no
15 limitantes de R¹ y R² se definen más adelante en el Cuadro I.

CUADRO I

20

Núm.	R	R ¹	R ²	
1	-CH ₃	4-metoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino	
2	-CH ₃	4-etoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino	
3	-CH ₃	4-fluorofenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino	
4	-CH ₃	4-metilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino	
5	-CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino	
6	-CH ₃	4-metoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino	
7	-CH ₃	4-etoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino	
25	8	-CH ₃	4-fluorofenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
	9	-CH ₃	4-metilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
	10	-CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
	11	-CH ₃	4-metoxifenilo	1-feniletilamino
	12	-CH ₃	4-etoxifenilo	1-feniletilamino
	13	-CH ₃	4-fluorofenilo	1-feniletilamino
	14	-CH ₃	4-metilfenilo	1-feniletilamino
	15	-CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	1-feniletilamino

92
nnnn

5

10

15

20

25

30

16	-CH ₃	4-metoxifenilo	isopropilamino
17	-CH ₃	4-etoxifenilo	isopropilamino
18	-CH ₃	4-fluorofenilo	isopropilamino
19	-CH ₃	4-metilfenilo	isopropilamino
20	-CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	isopropilamino
21	-CH ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
22	-CH ₂ CH ₃	4-etoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
23	-CH ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
24	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
25	-CH ₂ CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
26	-CH ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
27	-CH ₂ CH ₃	4-etoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
28	-CH ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
29	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
30	-CH ₂ CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
31	-CH ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	1-feniletilamino
32	-CH ₂ CH ₃	4-etoxifenilo	1-feniletilamino
33	-CH ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	1-feniletilamino
34	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenilo	1-feniletilamino
35	-CH ₂ CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	1-feniletilamino
36	-CH ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	isopropilamino
37	-CH ₂ CH ₃	4-etoxifenilo	isopropilamino
38	-CH ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	isopropilamino
39	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenilo	isopropilamino
40	-CH ₂ CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	isopropilamino
41	-CH(CH ₃) ₂	4-metoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
42	-CH(CH ₃) ₂	4-etoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
43	-CH(CH ₃) ₂	4-fluorofenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
44	-CH(CH ₃) ₂	4-metilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
45	-CH(CH ₃) ₂	4-metilsulfanilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
46	-CH(CH ₃) ₂	4-metoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
47	-CH(CH ₃) ₂	4-etoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
48	-CH(CH ₃) ₂	4-fluorofenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
49	-CH(CH ₃) ₂	4-metilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
50	-CH(CH ₃) ₂	4-metilsulfanilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
51	-CH(CH ₃) ₂	4-metoxifenilo	1-feniletilamino
52	-CH(CH ₃) ₂	4-etoxifenilo	1-feniletilamino
53	-CH(CH ₃) ₂	4-fluorofenilo	1-feniletilamino
54	-CH(CH ₃) ₂	4-metilfenilo	1-feniletilamino
55	-CH(CH ₃) ₂	4-metilsulfanilfenilo	1-feniletilamino
56	-CH(CH ₃) ₂	4-metoxifenilo	isopropilamino
57	-CH(CH ₃) ₂	4-etoxifenilo	isopropilamino
58	-CH(CH ₃) ₂	4-fluorofenilo	isopropilamino

5

10

15

20

25

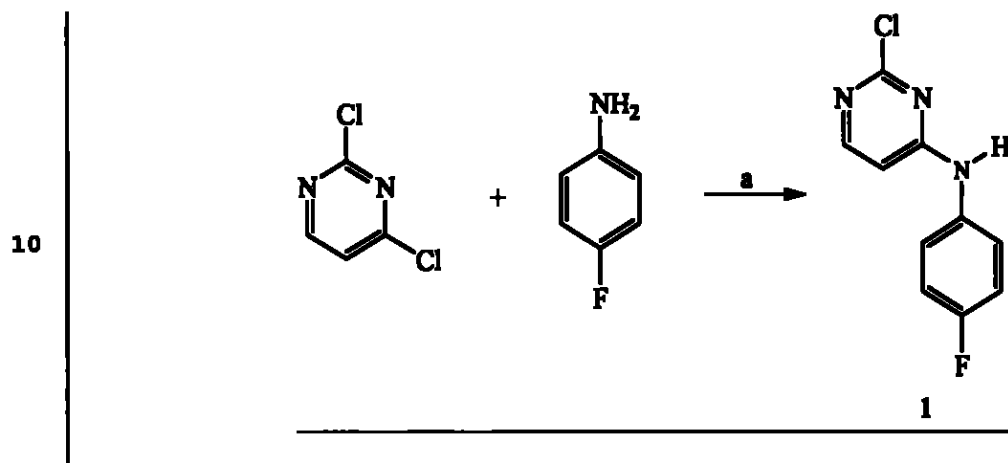
30

59	-CH(CH ₃) ₂	4-metilfenilo	isopropilamino
60	-CH(CH ₃) ₂	4-metilsulfanilfenilo	isopropilamino
61	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
62	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-etoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
63	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
64	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
65	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
66	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
67	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-etoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
68	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
69	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
70	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
71	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	1-feniletilamino
72	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-etoxifenilo	1-feniletilamino
73	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	1-feniletilamino
74	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilfenilo	1-feniletilamino
75	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	1-feniletilamino
76	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	isopropilamino
77	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-etoxifenilo	isopropilamino
78	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	isopropilamino
79	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilfenilo	isopropilamino
80	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	isopropilamino
81	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
82	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-etoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
83	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
84	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
85	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
86	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
87	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-etoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
88	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
89	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
90	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
91	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	1-feniletilamino
92	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-etoxifenilo	1-feniletilamino
93	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	1-feniletilamino
94	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilfenilo	1-feniletilamino
95	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	1-feniletilamino
96	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metoxifenilo	isopropilamino
97	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-etoxifenilo	isopropilamino
98	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-fluorofenilo	isopropilamino
99	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilfenilo	isopropilamino
100	-(CH ₃) ₂ CH ₃	4-metilsulfanilfenilo	isopropilamino

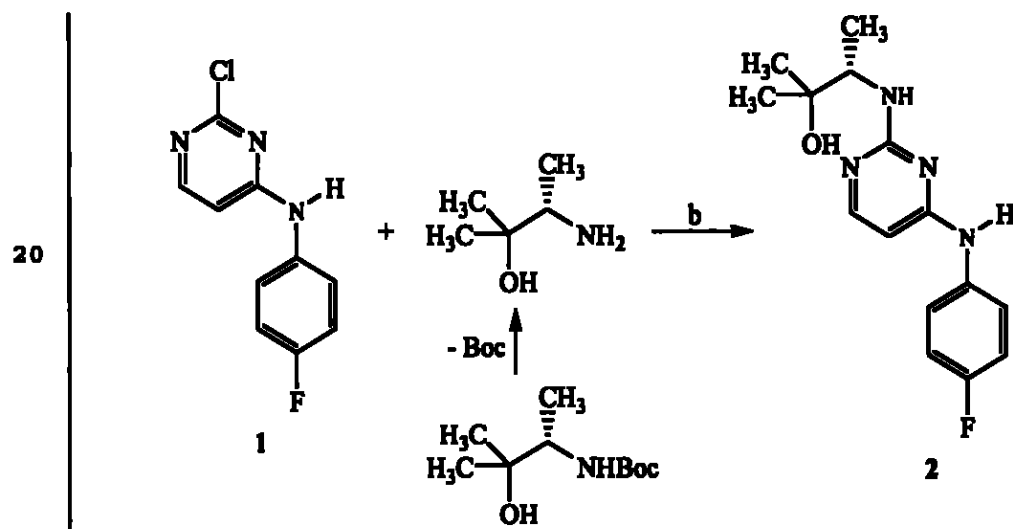
nnnn ✓ 94

Los compuestos que comprenden la Categoría I de la presente invención se pueden preparar mediante el procedimiento presentado en el Ejemplo 1 más adelante como se esboza en el Esquema I.

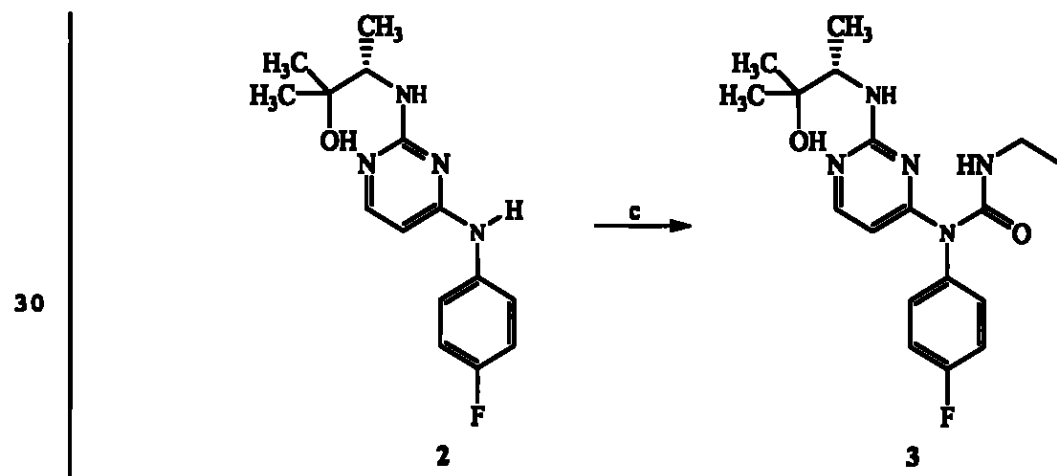
5 Esquema I



Reactivos y condiciones: (a) NaHCO_3 , EtOH, THF; 65 °C, 10
15 horas.



25 Reactivos y condiciones: (b) DIPEA, NMP; 130 °C, 18 horas.



as

. 000003

Reactivos y condiciones: (c) i) TBMSTFA, TEA, dicloroetano;
10 °C a temperatura relativa, 1,5 horas; ii) CH₃CH₂NCO;
50 °C, 18 horas; iii) MeOH/H₂O (apagado); 5 °C.

5

EJEMPLO 1

1-(4-Fluorofenil)-1-{2-[(1S)-2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3-etilurea (3)

10

éster ter-butílico del ácido (S)-(2-hidroxi-1,2-dimetil-
propil)-carbámico, el cual se utiliza en el paso 2 del
presente ejemplo y el cual comprende la unidad R² del
análogo final, se puede preparar utilizando el método de
15 Konno y col., *Chem. Pharm. Bull.* (1997), 45, 185,
incorporado como referencia en la presente.

Preparación de (2-cloro-pirimidin-4-il)-(4-
fluoro-fenil)-amina (2): A una solución de 2,4-
dicloropirimidina (260 g, 1,75 mol) en THF (780 mL) y EtOH
20 (3100 mL) se añade NaHCO₃ (244 g, 2,91 mol). En la lechada
resultante se añade 4-fluoroanilina (162 g, 1,46 mol) en
una porción y la mezcla resultante se calienta hasta 65 °C
y se mantiene a esta temperatura por 10 horas. Si la
reacción no se completa en un solo día se puede enfriar
25 durante la noche. Al día siguiente, se vuelve a calentar
hasta 70 °C y se mantiene por otras 10 horas lo cual
usualmente es suficiente para completar la reacción. La
solución de reacción se diluye con EtOAc (4,5 l) y se lava
con agua (3 x 2 l). Las capas acuosas combinadas se extraen
30 con EtOAc (3 l). Las capas orgánicas combinadas se secan
sobre MgSO₄ y se filtran. La torta de filtro se lava con
acetona (2 x 1 l) y luego con MeOH/acetona al 5 % (2 x

. nnnn ~~q~~ 96

500 mL). El filtrado se concentra hasta obtener una lechada espesa (alrededor de 1 l por volumen), se añade hexano (3,5 l) y la solución se enfría hasta aproximadamente 4 °C y se mantiene por 16 horas. La lechada espesa se recolecta por filtración, se lava con hexano (2 x 500 mL) y se seca (2,6 kPa (20 mmHg), temperatura ambiente) para producir 99,43 g (79,3 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 224 (*M*+1).

Preparación de sal de oxalato de *S*-3-[4-(4-fluorofenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-butan-2-ol (2): Una solución de éster ter-butilico del ácido (*S*)-(2-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-carbámico (155,6 g, 766 mmol) en CH₂Cl₂ (350 mL) se añade a una solución a temperatura ambiente de ácido trifluoroacético (1350 mL) en CH₂Cl₂ (1 l) durante 10 - 15 minutos o tan rápido como permita la evolución del gas. La solución marrón pálido de la amina desprotegida se agita a temperatura ambiente por otros 15 minutos y se concentra para producir un aceite que se trata con tolueno (500 mL) y se vuelve a concentrar dos veces más antes de continuar el proceso. La amina cruda (*S*)-2-hidroxi-1,2-dimetil-propilamina se transfiere cuidadosamente a un matraz de 3 l utilizando NMP (320 mL). Luego se añade diisopropiletilamina (470 mL). En esta solución se añade (2-cloro-pirimidin-4-il)-(4-fluorofenil)-amina (111,13 g, 497 mmol) y la reacción se calienta hasta 130 °C y se mantiene por 18 horas, seguido por otras 18 horas a 135 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se diluye con EtOAc (2,5 l) y se lava con agua (3 x 1 l). Las capas acuosas combinadas se extraen con EtOAc (1 x 1 l) y esto se combina con las otras capas orgánicas. Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaCl

acuosa saturada (1 x 1 l) y se filtran a través de un tampón de 1,2 k de SiO₂ en un filtro fritado de 3 l. El tapón se eluyó con 4 l de cada una de las siguientes soluciones de acetona/EtOAc: 1:19, 1:9, 1:4, 1:1, y 100 % acetona. Se combinan las fracciones que contienen el producto final relativamente puro. Se utiliza cromatografía de capa delgada (TLC) (5 % acetona/EtOAc, 0,1 %NH₄OH) se utiliza para determinar cuáles fracciones aumentan en el producto final. Las fracciones combinadas se concentran al vacío para producir un material espumoso que se disuelve en Et₂O (650 mL) y se agita a temperatura ambiente. El precipitado que se forma se puede filtrar después de 1 hora. El filtrado se trata con una solución de ácido oxálico (89,5 g) en acetona (650 mL) durante varios minutos. Después de agitar durante aproximadamente 1,5 horas, se recoge por filtración una masa sólida pegajosa de particulados, para producir 126,7 g (70,8 % de rendimiento) del producto deseado como la sal de oxalato como un sólido violeta pálido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 4,8, 9,0 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 5,87 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,16 (m, 3H), 1,15 (s, 3H); MS (ESI) m/z 291 (M+1).

Preparación de 1-(4-fluoro-fenil)-1-{2-[(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3-etilurea (3): sal de oxalato de S-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-butan-2-ol, 2, (173,1 g, 456 mmol) en diclorometano (2,7 l) se trata con trietilamina (234 mL, 1,68 moles) a temperatura ambiente. Una vez que está disuelta, la solución se enfría hasta aproximadamente 5 °C en un baño helado y luego se añade cuidadosamente bistrimetilsilil trifluoroacetamida (445 g, 1,73 mol) en alícuotas de 100 g. La adición del compuesto de sililo se

acompaña con un ligero calentamiento de la solución hasta aproximadamente 10 °C. Se retira el baño helado tan pronto la adición se completa y la reacción se agita y calienta a temperatura ambiente durante aproximadamente 1,5 horas. Luego se añade isocianato de etilo (594 mL, 7,52 mol) y la reacción se calienta hasta 50 °C y se mantiene por aproximadamente 18 horas. Al completarse la reacción, la solución se trata con tolueno (500 mL) y se concentra. El concentrado se enfría hasta 5 °C y luego se recolecta en MeOH (2,5 l) lo cual produce un exotermo inicial y luego agua (100 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora después de lo cual el solvente se puede extraer para producir un producto aceitoso crudo el cual se redisuelve en CH₂Cl₂ (1,5 l) y se agita durante una hora adicional. El material insoluble que se forma se extrae por filtración y el filtrado se reconcentra a un aceite claro que se pasa a través de un tapón de magnesol (3,7 k) eluyendo con CH₂Cl₂ (8 l), 5 %, 10 %, y 20 % acetona/ CH₂Cl₂, recogiendo fracciones de 4 l. Las fracciones mejoradas (pero no puras) por TLC (60 % THF/hexano) se recogen, concentran y cristalizan de Et₂O para producir 78,8 g, 47,9 % de cristales blancos. Los licores madres se purifican en SiO₂ (eluyendo con un gradiente de THF/hexano) mediante cromatografía preparativa para producir un 18,7 g adicional para un total de 97,5 g, 59,2 % de material puro >98 % como un cristal blanco. $[\alpha]_D^{25} = +3,5$ ($c = 0,43$, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (br s, 1H), 7,88 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 4H), 5,51 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 1,34 - 1,27 (m, 12H); MS (ESI) m/z 362 (M+1); HRMS m/z calculado para C₁₈H₂₅FN₅O₂ (MH⁺) 362.1992, encontrado 362.1987.

1-(4-Metoxi-fenil)-1-{2-[(1S)-2-metoxi-1-metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-butilurea: ¹H NMR (300

nnnng
99

MHz, CDCl₃) δ 9,93 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,51 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,32 (br s, 1H), 4,22 - 3,98 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,48 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,43 - 3,32 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,21 - 3,06 (m, 1H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), 1,52 - 1,36 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 388 (M+1).

1-(4-Metoxi-fenil)-1-{2-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-etilurea: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,93 (br d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,56 (br s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,53 - 3,26 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 360 (M+1).

1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1*S*)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3-etilurea: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,58 (br s, 1H), 7,87 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,65 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 1,33 - 1,26 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 374 (M+1).

1-(4-etoxifenil)-1-{2-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-etilurea: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,89 (br s, 1H), 7,88 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,10 (q, *J* = 6,9 Hz, 3H), 3,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,44 (s, 5H), 1,47 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 374 (M+1).

1-(4-metil-sulfanilfenil)-1-{2-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-etilurea: ¹H NMR (300 MHz,

00119 100

CDCl₃) δ 9,90 (br s, 1H), 7,87 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,49 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,38 (br s, 1H), 4,10 (br s, 1H), 3,49 - 3,27 (m, 7H), 2,52 (s, 3H), 1,33 - 1,19 (m, 6H); MS (ESI) m/z 376 (M+1).

1-(4-Metoxi-fenil)-1-(2-isopropilamino-pirimidin-4-il)-3-etilurea: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,10 (br s, 1H), 7,87 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,48 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,03 (br s, 1H), 4,05 - 3,98 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,45 (dq, J = 5,3 Hz, 7,3 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 330 (M+1).

1-(4-Metoxi-fenil)-1-(2-isopropilamino-pirimidin-4-il)-3-isopropilurea: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,03 - 4,92 (m, 1H), 4,18 - 3,99 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 344 (M+1).

Otros ejemplos no limitantes de compuestos según la Categoría I de la presente invención incluyen:

1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-2-metoxi-1-metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-metilurea;
1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-2-metoxi-1-metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-propilurea;
1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-2-metoxi-1-metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-iso-propilurea;
1-(4-Metoxifenil)-1-(2-isopropilamino-pirimidin-4-il)-3-metilurea;
1-(4-Metoxifenil)-1-(2-isopropilamino-pirimidin-4-il)-3-propilurea;

nr: 101

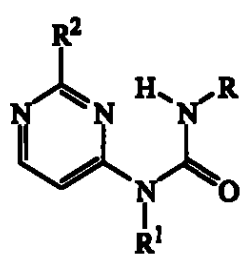
- 1-(4-Metoxifenil)-1-(2-isopropilamino-
pirimidin-4-il)-3-iso-propilurea;
- 1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3-
5 metilurea;
- 1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3-etilurea;
- 1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3-
10 propilurea;
- 1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3-iso-
propilurea;
- 1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-1-feniletilamino]-
15 pirimidin-4-il}-3-metilurea;
- 1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-1-feniletilamino]-
pirimidin-4-il}-3-etilurea;
- 1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-1-feniletilamino]-
pirimidin-4-il}-3-propilurea;
- 1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-1-feniletilamino]-
20 pirimidin-4-il}-3-iso-propilurea;
- 1-(4-Fluorofenil)-1-{2-[(1S)-2-metoksi-1-
metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-metilurea;
- 1-(4-Fluorofenil)-1-{2-[(1S)-2-metoksi-1-
25 metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-propilurea;
- 1-(4-Fluorofenil)-1-{2-[(1S)-2-metoksi-1-
metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-iso-
propilurea;
- 1-(4-Fluorofenil)-1-(2-isopropilamino-
30 pirimidin-4-il)-3-metilurea;
- 1-(4-Fluorofenil)-1-(2-isopropilamino-
pirimidin-4-il)-3-propilurea;

no 102 102

- 1- (4-Fluorofenil) -1- (2-isopropilamino-
pirimidin-4-il) -3-iso-propilurea;
- 1- (4-Fluorofenil) -1- {2- [(1S) -2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino] -pirimidin-4-il} -3-
5 metilurea;
- 1- (4-Fluorofenil) -1- {2- [(1S) -2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino] -pirimidin-4-il} -3-etilurea;
- 1- (4-Fluorofenil) -1- {2- [(1S) -2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino] -pirimidin-4-il} -3-
10 propilurea;
- 1- (4-Fluorofenil) -1- {2- [(1S) -2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino] -pirimidin-4-il} -3-iso-
propilurea;
- 1- (4-Fluorofenil) -1- {2- [(1S) -1-feniletilamino] -
15 pirimidin-4-il} -3-metilurea;
- 1- (4-Fluorofenil) -1- {2- [(1S) -1-feniletilamino] -
pirimidin-4-il} -3-etilurea;
- 1- (4-fluorofenil) -1- {2- [(1S) -1-
feniletilamino] -pirimidin-4-il} -3-propilurea;
- 20 y
- 1- (4-Fluorofenil) -1- {2- [(1S) -1-feniletilamino] -
pirimidin-4-il} -3-iso-propilurea.

Los compuestos que comprenden el segundo aspecto
de la Categoría I de la presente invención son ureas N-(aril
25 o aril sustituidas) - (2-pirimidin-4-il sustituidas) -N' -
alquil sustituidas que tiene la fórmula:

00102/le3



5

en donde las unidades R son alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sustituido. Ejemplos no limitantes de R¹ y R² se definen más adelante en el Cuadro II.

CUADRO II

10

15

20

25

Núm.	R	R ¹	R ²
101	-CH ₂ OH	4-metoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
102	-CH ₂ OH	4-etoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
103	-CH ₂ OH	4-fluorofenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
104	-CH ₂ OH	4-metilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
105	-CH ₂ OH	4-metilsulfanilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
106	-CH ₂ OH	4-metoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
107	-CH ₂ OH	4-etoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
108	-CH ₂ OH	4-fluorofenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
109	-CH ₂ OH	4-metilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
110	-CH ₂ OH	4-metilsulfanilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
111	-CH ₂ OH	4-metoxifenilo	1-feniletilamino
112	-CH ₂ OH	4-etoxifenilo	1-feniletilamino
113	-CH ₂ OH	4-fluorofenilo	1-feniletilamino
114	-CH ₂ OH	4-metilfenilo	1-feniletilamino
115	-CH ₂ OH	4-metilsulfanilfenilo	1-feniletilamino
116	-CH ₂ OH	4-metoxifenilo	isopropilamino
117	-CH ₂ OH	4-etoxifenilo	isopropilamino
118	-CH ₂ OH	4-fluorofenilo	isopropilamino
119	-CH ₂ OH	4-metilfenilo	isopropilamino
120	-CH ₂ OH	4-metilsulfanilfenilo	isopropilamino
121	-CH ₂ OCH ₃	4-metoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
122	-CH ₂ OCH ₃	4-etoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
123	-CH ₂ OCH ₃	4-fluorofenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
124	-CH ₂ OCH ₃	4-metilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino

30

5

10

15

20

25

30

125	-CH ₂ OCH ₃	4-metilsulfanilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
126	-CH ₂ OCH ₃	4-metoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
127	-CH ₂ OCH ₃	4-etoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
128	-CH ₂ OCH ₃	4-fluorofenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
129	-CH ₂ OCH ₃	4-metilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
130	-CH ₂ OCH ₃	4-metilsulfanilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
131	-CH ₂ OCH ₃	4-metoxifenilo	1-feniletilamino
132	-CH ₂ OCH ₃	4-etoxifenilo	1-feniletilamino
133	-CH ₂ OCH ₃	4-fluorofenilo	1-feniletilamino
134	-CH ₂ OCH ₃	4-metilfenilo	1-feniletilamino
135	-CH ₂ OCH ₃	4-metilsulfanilfenilo	1-feniletilamino
136	-CH ₂ OCH ₃	4-metoxifenilo	isopropilamino
137	-CH ₂ OCH ₃	4-etoxifenilo	isopropilamino
138	-CH ₂ OCH ₃	4-fluorofenilo	isopropilamino
139	-CH ₂ OCH ₃	4-metilfenilo	isopropilamino
140	-CH ₂ OCH ₃	4-metilsulfanilfenilo	isopropilamino
141	-CH ₂ CH ₂ OH	4-metoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
142	-CH ₂ CH ₂ OH	4-etoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
143	-CH ₂ CH ₂ OH	4-fluorofenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
144	-CH ₂ CH ₂ OH	4-metilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
145	-CH ₂ CH ₂ OH	4-metilsulfanilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
146	-CH ₂ CH ₂ OH	4-metoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
147	-CH ₂ CH ₂ OH	4-etoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
148	-CH ₂ CH ₂ OH	4-fluorofenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
149	-CH ₂ CH ₂ OH	4-metilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
150	-CH ₂ CH ₂ OH	4-metilsulfanilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
151	-CH ₂ CH ₂ OH	4-metoxifenilo	1-feniletilamino
152	-CH ₂ CH ₂ OH	4-etoxifenilo	1-feniletilamino
153	-CH ₂ CH ₂ OH	4-fluorofenilo	1-feniletilamino
154	-CH ₂ CH ₂ OH	4-metilfenilo	1-feniletilamino
155	-CH ₂ CH ₂ OH	4-metilsulfanilfenilo	1-feniletilamino
156	-CH ₂ CH ₂ OH	4-metoxifenilo	isopropilamino
157	-CH ₂ CH ₂ OH	4-etoxifenilo	isopropilamino
158	-CH ₂ CH ₂ OH	4-fluorofenilo	isopropilamino
159	-CH ₂ CH ₂ OH	4-metilfenilo	isopropilamino
160	-CH ₂ CH ₂ OH	4-metilsulfanilfenilo	isopropilamino
161	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-metoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
162	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-etoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
163	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-fluorofenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
164	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-metilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
165	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-metilsulfanilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
166	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-metoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
167	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	4-etoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino

5	168	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	4-fluorofenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
	169	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	4-metilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
	170	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	4-metilsulfanilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
	171	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	4-metoxifenilo	1-feniletilamino
	172	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	4-etoxifenilo	1-feniletilamino
	173	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	4-fluorofenilo	1-feniletilamino
	174	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	4-metilfenilo	1-feniletilamino
	175	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	4-metilsulfanilfenilo	1-feniletilamino
	176	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	4-metoxifenilo	isopropilamino
	177	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	4-etoxifenilo	isopropilamino
10	178	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	4-fluorofenilo	isopropilamino
	179	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	4-metilfenilo	isopropilamino
	180	- (CH ₂) ₂ OCH ₃	4-metilsulfanilfenilo	isopropilamino
	181	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-metoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
	182	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-etoxifenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
	183	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-fluorofenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
	184	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-metilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
	185	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-metilsulfanilfenilo	2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino
	186	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-metoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
	187	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-etoxifenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
15	188	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-fluorofenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
	189	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-metilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
	190	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-metilsulfanilfenilo	2-metoxi-1-metiletilamino
	191	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-metoxifenilo	1-feniletilamino
	192	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-etoxifenilo	1-feniletilamino
	193	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-fluorofenilo	1-feniletilamino
	194	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-metilfenilo	1-feniletilamino
	195	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-metilsulfanilfenilo	1-feniletilamino
	196	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-metoxifenilo	isopropilamino
	197	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-etoxifenilo	isopropilamino
20	198	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-fluorofenilo	isopropilamino
	199	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-metilfenilo	isopropilamino
	200	- (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	4-metilsulfanilfenilo	isopropilamino

25 Los siguientes son ejemplos no limitantes de
compuestos que comprenden el segundo aspecto de la Categoría
I de la presente invención.

 1-(4-Metoxi-fenil)-1-{2-[(1S)-2-metoxi-1-
 metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2-
30 hidroxietil)-urea;

nn106
106

- 1- (4-Metoxi-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (2-metoxietil) -urea;
- 5 1- (4-Metoxi-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (3-hidroxiopropil) -urea;
- 1- (4-Metoxi-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (3-metoxipropil) -urea;
- 10 1- (4-Metoxi-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (4-hidroxiutil) -urea;
- 1- (4-Metoxi-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (4-metoxiutil) -urea;
- 15 1- (4-Fluoro-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (2-hidroxiutil) -urea;
- 1- (4-Fluoro-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (2-metoxietil) -urea;
- 20 1- (4-Fluoro-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (3-hidroxiopropil) -urea;
- 25 1- (4-Fluoro-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (3-metoxipropil) -urea;
- 1- (4-Fluoro-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (4-hidroxiutil) -urea;
- 30

1- (4-Fluoro-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-
metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (4-
metoxibutil) -urea;
1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-
5 metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (2-
hidroxietil) -urea;
1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-
metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (2-
metoxietil) -urea;
10 1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-
metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (3-
hidroxipropil) -urea;
1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-
metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (3-
15 metoxipropil) -urea;
1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-
metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (4-
hidroxibutil) -urea;
1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-
20 metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3- (4-
metoxibutil) -urea;
1- (4-Metoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino] -pirimidin-4-il} -3- (2-
hidroxietil) -urea;
25 1- (4-Metoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino] -pirimidin-4-il} -3- (2-
metoxietil) -urea;
1- (4-Metoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino] -pirimidin-4-il} -3- (3-
30 hidroxipropil) -urea;

noisy
[0]

. now;
108

- 1- (4-Metoxi-fenil) -1-{2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3- (3-metoxipropil) -urea;
- 5 1- (4-Metoxi-fenil) -1-{2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3- (4-hidroxibutil) -urea;
- 1- (4-Metoxi-fenil) -1-{2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3- (4-metoxibutil) -urea;
- 10 1- (4-Fluoro-fenil) -1-{2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3- (2-hidroxietil) -urea;
- 1- (4-Fluoro-fenil) -1-{2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3- (2-metoxietil) -urea;
- 15 1- (4-Fluoro-fenil) -1-{2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3- (3-hidroxipropil) -urea;
- 1- (4-Fluoro-fenil) -1-{2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3- (3-metoxipropil) -urea;
- 20 1- (4-Fluoro-fenil) -1-{2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3- (4-hidroxibutil) -urea;
- 25 1- (4-Fluoro-fenil) -1-{2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3- (4-metoxibutil) -urea;
- 1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3- (2-hidroxietil) -urea;
- 30

- 1- (4-etoxi-fenil) -1- {2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino] -pirimidin-4-il} -3- (2-
metoxietil) -urea;
- 5 1- (4-etoxi-fenil) -1- {2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino] -pirimidin-4-il} -3- (3-
hidroxipropil) -urea;
- 1- (4-etoxi-fenil) -1- {2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino] -pirimidin-4-il} -3- (3-
metoxipropil) -urea;
- 10 1- (4-etoxi-fenil) -1- {2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino] -pirimidin-4-il} -3- (4-
hidroxibutil) -urea;
- 1- (4-etoxi-fenil) -1- {2- [(1S)-2-hidroxi-1,2-
dimetilpropilamino] -pirimidin-4-il} -3- (4-
metoxibutil) -urea;
- 15 1- (4-Metoxi-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (2-hidroxietil) -urea;
- 1- (4-Metoxi-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (2-metoxietil) -urea;
- 20 1- (4-Metoxi-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (3-hidroxipropil) -urea;
- 1- (4-Metoxi-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (3-metoxipropil) -urea;
- 1- (4-Metoxi-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
25 pirimidin-4-il] -3- (4-hidroxibutil) -urea;
- 1- (4-Metoxi-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (4-metoxibutil) -urea;
- 1- (4-Fluoro-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (2-hidroxietil) -urea;
- 30 1- (4-Fluoro-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (2-metoxietil) -urea;

- 1- (4-Fluoro-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (3-hidroxipropil) -urea;
- 1- (4-Fluoro-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (3-metoxipropil) -urea;
- 5 1- (4-Fluoro-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (4-hidroxibutil) -urea;
- 1- (4-Fluoro-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (4-metoxibutil) -urea;
- 1- (4-etoxi-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
10 pirimidin-4-il] -3- (2-hidroxietil) -urea;
- 1- (4-etoxi-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (2-metoxietil) -urea;
- 1- (4-etoxi-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (3-hidroxipropil) -urea;
- 15 1- (4-etoxi-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (3-metoxipropil) -urea;
- 1- (4-etoxi-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
pirimidin-4-il] -3- (4-hidroxibutil) -urea; y
- 1- (4-etoxi-fenil) -1- [2- (iso-propilamino) -
20 pirimidin-4-il] -3- (4-metoxibutil) -urea.

Otras categoría de conformidad con la presente invención se refieren a compuestos en donde R² una unidad de amino heterocíclica C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido. Un ejemplo no limitante de esta categoría es

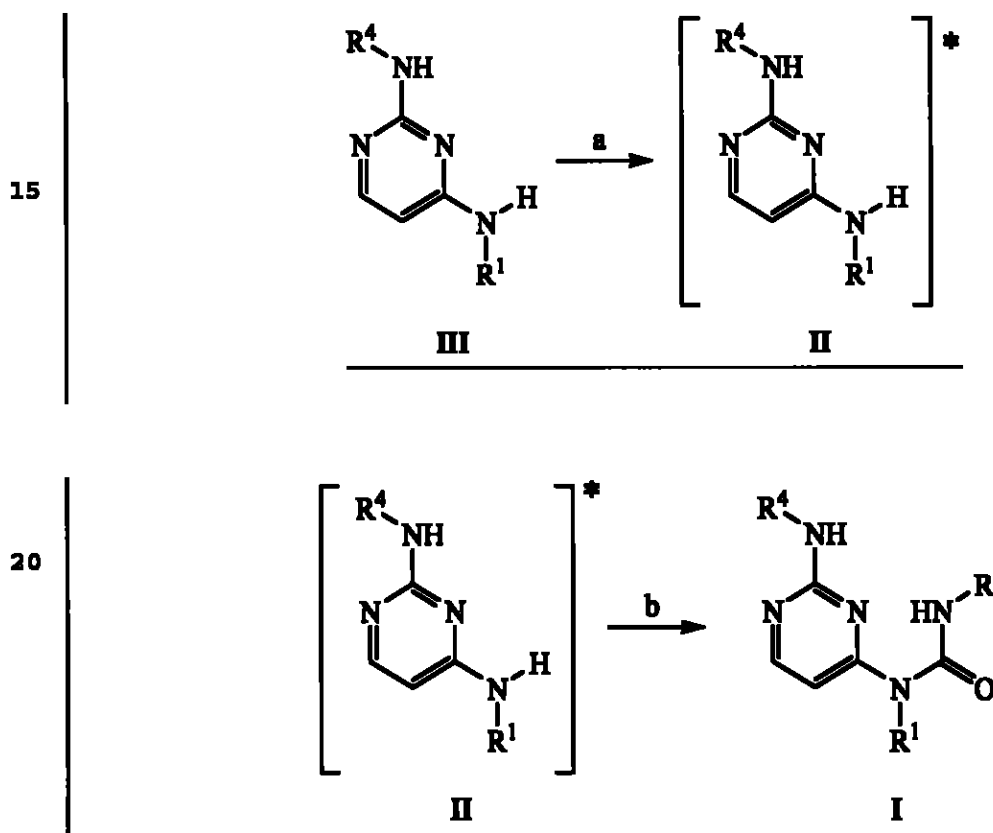
25 3-etil-1- (4-fluorofenil) -1- [2- (tetrahidro-piran-
4-ilamino) -pirimidin-4-il] -urea: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ
9,77 (m, 1H), 7,92 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m,
4H), 5,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,10 (br s, 1H), 4,05 (m,
2H), 3,94 (m, 1H), 3,55 (dt, J = 11,4, 2,2 Hz, 2H), 3,44
30 (dq, J = 7,3, 5,5 Hz, 2H), 2,10 - 2,05 (m, 2H), 1,63 (dq, J
= 11,0, 4,2 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z
360 (M+1).

PROCESO

La presente invención se refiere también a un proceso para preparar los compuestos de esta invención.

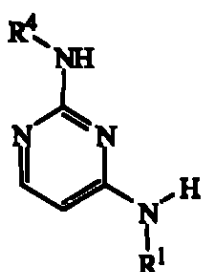
El aspecto 1 de la presente invención incluye los siguientes pasos, reactivos y procedimientos. El aspecto 1 se esboza a continuación en el Esquema II y se refiere a la conversión de III en el producto I por vía del intermedio activado II.

Esquema II



* Indica el intermedio activado

Paso (a): reacción de una 2,4-diaminopirimidina con un agente de activación de amina para formar in situ una 2,4-diaminopirimidina activada. En un tiempo anterior a la presente invención se descubrió que las 2,4-diaminopirimidinas que tienen la fórmula general:



5

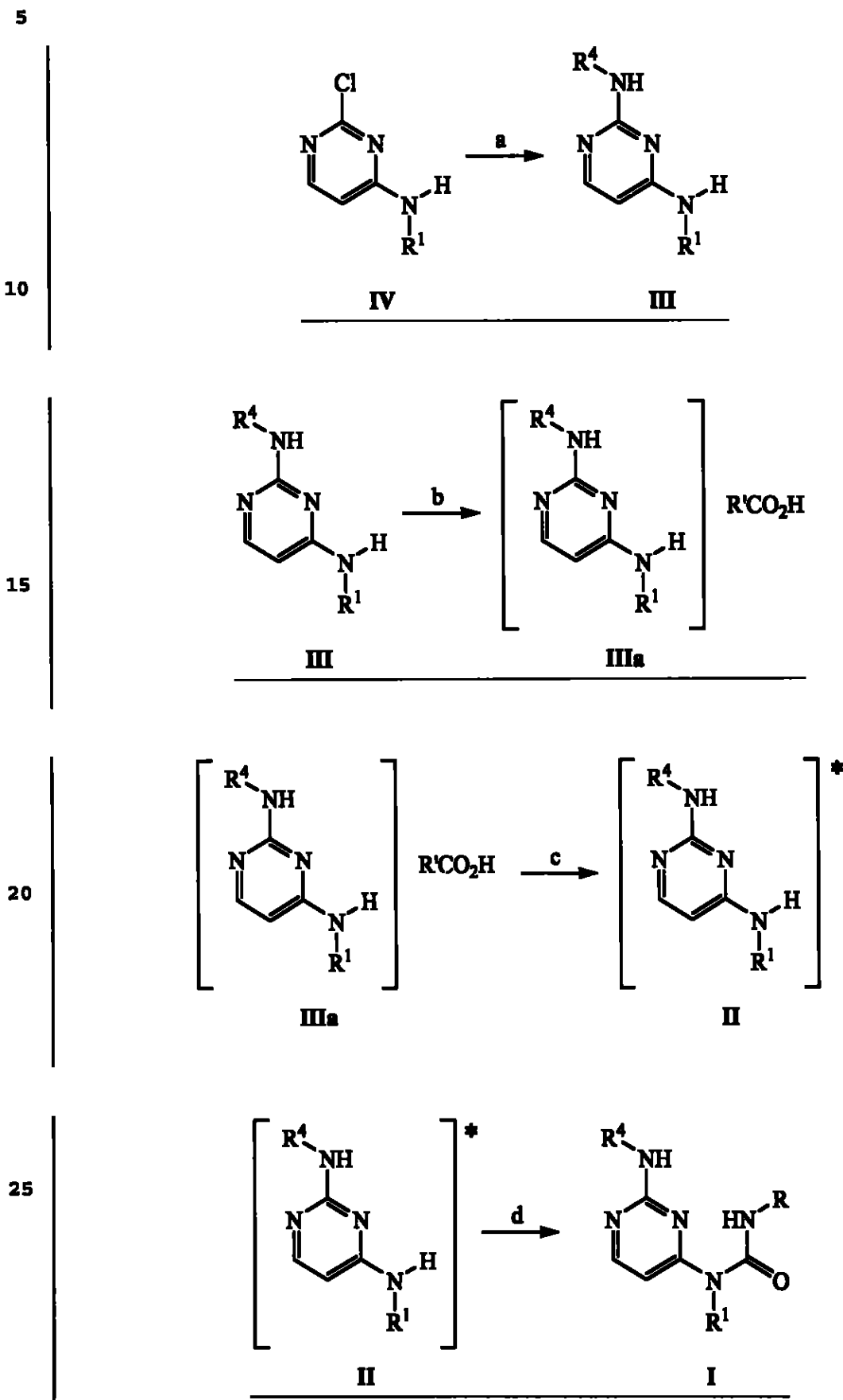
en donde R^1 y R^4 son como se definen y detallan a continuación no eran reactivas o reaccionaban lentamente con los isocianatos. Sorprendentemente se descubrió que el tratamiento de la 2,4-diaminopirimidina con bistrimetilsilil trifluoroacetamida formaba una 2,4-diaminopirimidina
 10 activada y proporcionaba rendimientos mayores y tiempos de reacción más cortos cuando la 2,4-diaminopirimidina activada era tratada con un isocianato. En realidad, debido a la reactividad mejorada de esta pirimidina activada pueden
 15 usarse temperaturas inferiores permitiendo así el uso de isocianatos de hidrocarbilo de C_1 - C_{10} acíclico, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido. Por ejemplo, el metil isocianato, etil isocianato, n-propil isocianato, isopropil isocianato y lo similar, que típicamente tienen
 20 puntos de ebullición bajos, pueden usarse para formar las 1-(aminopirimidin-4-il sustituidas en 2)-1-(arilo sustituido)-3-(alquilo de C_1 - C_{10} lineal o ramificado)-ureas correspondientes utilizando el procedimiento descrito a continuación.

25 El paso (b) de este aspecto de la presente invención comprende la reacción de la 2,4-diaminopirimidina activada que se formó in situ en el paso (a) con un isocianato para formar la urea trisustituida final.

El aspecto 2 de la presente invención incluye los
 30 siguientes pasos, reactivos y procedimientos. El aspecto 2 se esboza a continuación en el Esquema III y se refiere a

la conversión de IV en el producto I por vía de la sal IIIa y un intermedio activado II.

Esquema III



* Indica el intermedio activado

. non 114

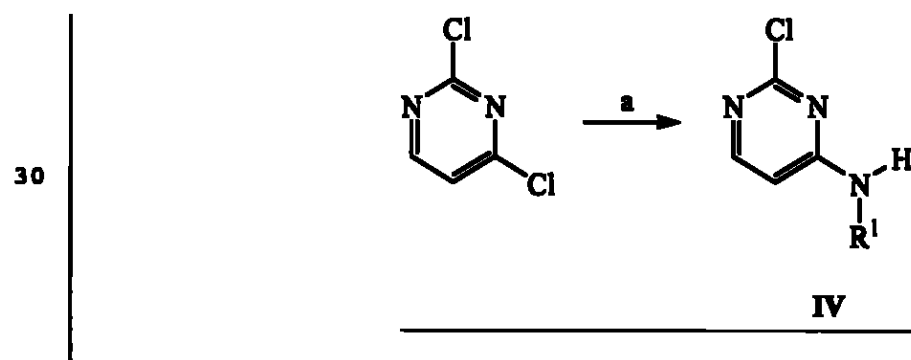
Paso (a): reacción de una 2-cloro-4-aminopirimidina con una amina para formar una 2,4-diaminopirimidina.

El paso (b) del aspecto 2 se refiere al tratamiento de esa 2,4-diaminopirimidina con un ácido para formar la sal de 2,4-diaminopirimidina. Sorprendentemente se ha descubierto que el tratamiento del intermedio 2,4-diaminopirimidina formado en el Paso (a) de este aspecto con ácido oxálico produce rendimientos mejorados del producto aislado y facilita la purificación.

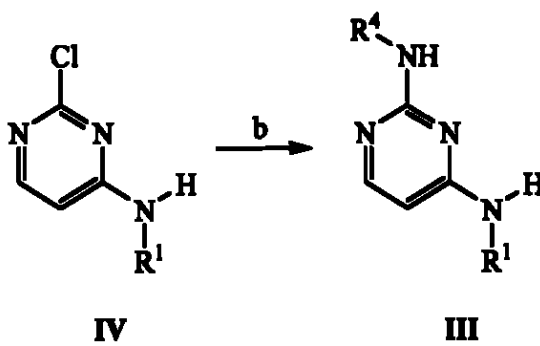
Los pasos (c) y (d) del Aspecto 2 de la presente invención se refieren a la reacción de esa sal de 2,4-diaminopirimidina formada en el paso (b) con bistrimetilsilil trifluoroacetamida como se describió anteriormente para formar in situ una 2,4-diaminopirimidina activada seguido de la reacción de esa 2,4-diaminopirimidina activada formada in situ en el paso (c) con un isocianato para formar el producto final, una urea trisustituida.

El aspecto 3 de la presente invención incluye los siguientes pasos, reactivos y procedimientos. El aspecto 3 se esboza a continuación en el Esquema IV y se refiere a la conversión de 2,4-dicloropirimidina en el producto I por vía de IV, III, sal IIIa e intermedio II activado.

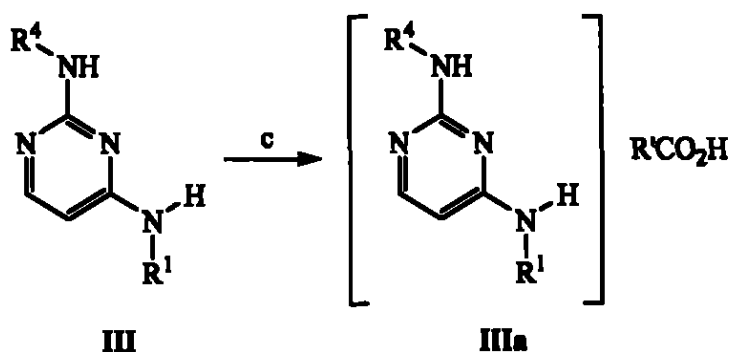
Esquema IV



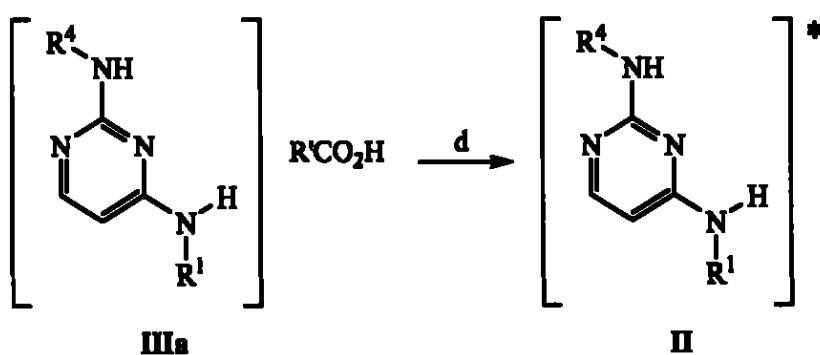
5



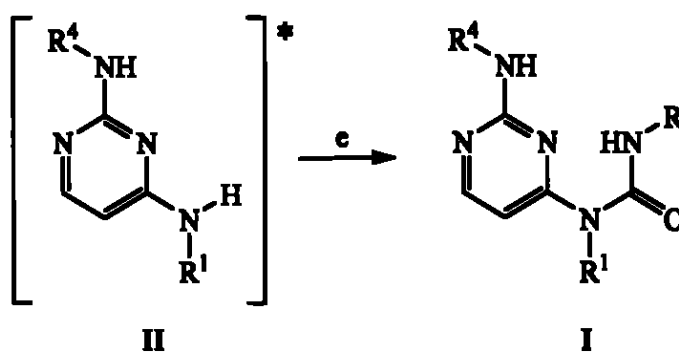
10



15



20



25

* Indica el intermedio activado

Paso (a): reacción de 2,4-dicloropirimidina con una amina en presencia de NaHCO_3 para formar una 2-cloro-4-aminopirimidina.

. 00115
116

Durante el desarrollo de la presente invención sorprendentemente se ha descubierto que la disponibilidad, pureza y facilidad de síntesis de la materia prima 2,4-diaminopirimidina, punto inicial para el aspecto 1 de la presente invención, se pudo predecir en base a la posibilidad de preparar fácilmente y de manera rentable cantidades suficientes de la materia prima 2-cloro-4-aminopirimidina del aspecto 2. Las 2-cloro-4-aminopirimidinas descritas aquí como parte de la presente invención no están generalmente disponibles comercialmente. Además, este es el punto en el cual el primero de los tres sustituyentes de urea se añaden en la estructura central de pirimidina. El alto rendimiento, el bajo costo y la facilidad de preparación son importantes en este paso para que el proceso descrito en la presente provea un beneficio para el consumidor. Se entiende que el costo del suministro de productos farmacéuticos refleja el costo de las materias primas y del proceso para preparar y purificar los intermedios y productos finales.

El descubrimiento sorprendente de que al usar NaHCO_3 en el paso (a) del aspecto 3 produce directamente varias mejoras en el proceso es fundamental para la preparación de los compuestos finales de la presente invención. Cuando Na_2CO_3 se usa como una base en el paso (a) del proceso de la presente, se forma una cantidad grande de 2,4-di-(arilamino sustituido o no sustituido)pirimidina. Estos subproductos no deseados son relativamente insolubles y no pueden tratarse dentro de la matriz de reacción. Además de que consume una gran porción de la amina inicial y por ello hace que sea necesario ajustar la estequiometría de reacción, este material cambia la matriz de reacción. A veces se forma una lechada espesa con la cual es difícil trabajar a mayor escala.

00117
113

Las condiciones en las cuales se realizan los pasos (b), (c) y (d) del aspecto 3 de la presente invención son las mismas que se describieron en lo anterior para los aspectos 1 y 2 en los que se aplican. Como comprenderán aquellos con experiencia en la industria, las condiciones, las cantidades estequiométricas y los resultados se predicen en base a los reactivos usados, los intermedios formados y el compuesto final deseado.

Se ha encontrado que en muchos casos los compuestos listados y descritos anteriormente en la presente exhiben actividades (IC_{50} en la prueba basada en células descrita más adelante o en las que se mencionan en el presente documento) cuando su concentración es inferior a 1 micromolar (μM).

Los compuestos de la presente invención son capaces de bloquear eficazmente la producción de citocinas inflamatorias de las células y de ese modo permiten la atenuación, alivio, control, disminución, retraso o prevención de uno o más trastornos o síndromes relacionados con la liberación extracelular de una o más citocinas. Los trastornos inflamatorios incluyen aquellos relacionados con los siguientes ejemplos no limitantes:

i) Interleucina-1 (IL-1): está involucrada como la molécula responsable de un gran número de trastornos, entre ellos, la artritis reumatoide, osteoartritis, así como otros trastornos que se relacionan con la degradación del tejido conectivo.

ii) Cicloxigenasa-2 (COX-2): los inhibidores de la liberación de citoquinas se proponen como inhibidores de la expresión COX-2 inducible, lo cual se ha demostrado que aumenta por las

. 00415 118

citoquinas. M. K. O'Banion y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 89, 4888 (1998).

5 iii) Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α): esta
citocina proinflamatoria se sugiere como un
importante mediador en muchos trastornos o
síndromes, entre ellos, artritis reumatoide,
osteoartritis, enfermedad inflamatoria
intestinal (EII), shock séptico, disfunción
cardiopulmonar, enfermedad respiratoria aguda,
10 y caquexia.

 iv) Se ha encontrado que los compuestos de la
presente invención son sorprendentemente
eficaces en proporcionar analgesia, o aliviar
de cualquier otro modo el dolor en humanos y
15 mamíferos superiores.

Cada uno de los trastornos o condiciones que el
formulador desea tratar pueden requerir diferentes niveles o
cantidades de los compuestos descritos en el presente
documento para obtener un nivel terapéutico. El formulador
20 puede determinar esta cantidad mediante cualquiera de los
procedimientos de prueba conocidos por el técnico.

La presente invención se refiere también a formas
de los presentes compuestos, los cuales bajo las
condiciones fisiológicas normales de humanos o mamíferos
25 superiores, liberan los compuestos descritos en la
presente. Una iteración de este aspecto incluye las sales
farmacéuticamente aceptables de los análogos que se
describen en la presente. Para propósitos de compatibilidad
con el modo de suministro, los excipientes y similares, el
30 formulador puede seleccionar una forma de sal de los
análogos presentes, ya que los compuestos mismos son la

119

especie activa que mitiga los procesos de enfermedad descritos en la presente.

Los distintos precursores de formas "profármaco" de los análogos de la presente invención están relacionados con este aspecto. Podría ser deseable formular los compuestos de la presente invención como una especie química que por sí misma no es activa contra la actividad de citoquinas descrita en la presente, sino que en vez son formas de los presentes análogos los cuales al suministrarse al organismo de un humano o de un mamífero superior experimentan una reacción química catalizada por la función normal del organismo, entre ellos, las enzimas que se encuentran en el estómago o el suero sanguíneo y dicha reacción química libera el análogo precursor. El término "profármaco" se refiere a estas especies que se convierten en vivo al compuesto farmacéutico activo.

FORMULACIONES

La presente invención también se refiere a composiciones o formulaciones que contienen los compuestos inhibidores de la liberación de citocinas inflamatorias según la presente invención. En general, las composiciones de la presente invención están constituidas por:

- a) Una cantidad eficaz de una o más ureas 1,1,3-trisustituidas y derivados de éstas de conformidad con la presente invención que son eficaces para inhibir la liberación de citocinas inflamatorias; y
- b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Para los fines de la presente invención, los términos "excipiente" y "portador" se usan indistintamente a

lo largo de la descripción de la presente invención y se definen aquí como "ingredientes que se usan en la práctica de formular una composición farmacéutica segura y eficaz".

El formulador comprenderá que los excipientes se usan principalmente para suministrar un producto farmacéutico seguro, estable y funcional y que no sólo funcionan como una porción del portador total, sino también como medio para lograr la absorción eficaz por el receptor del ingrediente activo. Un excipiente puede jugar un rol tan sencillo y directo como la de ser una carga inerte, o un excipiente como se utiliza en la presente podría ser parte de un sistema estabilizador de pH o un recubrimiento que asegure el suministro de los ingredientes en el estómago. El formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente invención son mejores en cuanto a potencia celular, propiedades farmacocinéticas y también tienen una mejor biodisponibilidad por vía oral.

Ejemplos no limitantes de composiciones de conformidad con la presente invención incluyen:

a) De aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg de una o más ureas 1,1,3-trisustituidas de conformidad con la presente invención; y

b) uno o más excipientes.

Otra realización de conformidad con la presente invención se refiere a las siguientes composiciones:

a) De aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de una o más ureas 1,1,3-trisustituidas de conformidad con la presente invención; y

b) uno o más excipientes farmacéuticos.

Otra realización de conformidad con la presente invención se refiere a las siguientes composiciones:

- a) De aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de una o más ureas 1,1,3-trisustituidas de conformidad con la presente invención; y
- b) uno o más excipientes farmacéuticos.

5 El término "cantidad eficaz" como se utiliza en la presente significa "una cantidad de una o más ureas 1,1,3-trisustituidas, eficaces en dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios para lograr el resultado deseado". Una cantidad eficaz puede variar según los factores conocidos en la industria, como el estado de enfermedad, la edad, sexo, peso del humano o animal siendo tratado. Aunque regímenes particulares de dosificación pueden describirse en los ejemplos de la presente, una persona experimentada en la industria comprenderá que el régimen de dosificación puede

10 alterarse para proporcionar una respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, varias dosis divididas pueden administrarse diariamente o la dosis puede reducirse proporcionalmente según lo indicado por las exigencias de la situación terapéutica. Además, las composiciones de la presente invención se pueden administrar tan frecuentemente como sea necesario para lograr una cantidad terapéutica.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a composición farmacéuticas que proporcionan analgesia, las composiciones de la presente invención comprenden:

- 25 a) Una cantidad de una o más ureas 1,1,3-trisustituidas y derivados de éstos de conformidad con la presente invención en una cantidad eficaz para proporcionar analgesia;
 - b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30

Una segunda realización de este aspecto que proporciona analgesia de la presente invención incluye composiciones que comprenden:

- 5 a) Una cantidad de una o más ureas 1,1,3-trisustituidas y derivados de éstos de conformidad con la presente invención en una cantidad eficaz para proporcionar analgesia;
- b) una cantidad eficaz de uno o más compuestos que tienen propiedades de alivio del dolor; y
- 10 c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes son ejemplos no limitativos de compuestos que tienen propiedades analgésicas o compuestos que son eficaces para proporcionar alivio del dolor y que
15 pueden combinarse adecuadamente con los compuestos de la presente invención:

acetaminofeno, aspirina, difunisal, dipirona, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketorolaco, diclofenaco,
20 floctafenina, piroxicamo, celecoxib, y rofecoxib.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de ingredientes agregados, los cuales pueden combinarse con los compuestos de la presente invención: cafeína, anfetaminas compatibles, antihistaminas compatibles, antidepresivos
25 compatibles.

Además, los analgésicos narcóticos opioides pueden combinarse para formar composición farmacéuticas, por ejemplo, oxicodona (Percadan, Percacet, Oxycontin, Tylox), petidina/meperidina (Demerol), metadona (Physeptone,
30 Dolophine), levorfanol (Dromoran, Levodromoran), hidromorfona (Dilaudid), y buprenorfina (Temgesic).

. 00123 3
123

Para los fines de la presente invención, los términos "excipiente" y "portador" se usan indistintamente a lo largo de la descripción de la presente invención y se definen aquí como "ingredientes que se usan en la práctica de formular una composición farmacéutica segura y eficaz".

El formulador comprenderá que los excipientes se usan principalmente para suministrar un producto farmacéutico seguro, estable y funcional y que no sólo funcionan como una porción del portador total, sino también como medio para lograr la absorción eficaz por el receptor del ingrediente activo. Un excipiente puede jugar un rol tan sencillo y directo como la de ser una carga inerte, o un excipiente como se utiliza en la presente podría ser parte de un sistema estabilizador de pH o un recubrimiento que asegure el suministro de los ingredientes en el estómago. El formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente invención son mejores en cuanto a potencia celular, propiedades farmacocinéticas y también tienen una mejor biodisponibilidad por vía oral.

La presente invención también se refiere a composiciones o formulaciones que contienen una forma precursora o "profármaco" de los compuestos inhibidores de liberación de citocinas inflamatorias según la presente invención. En general, estas composiciones de la presente invención que contienen precursores están constituidas por:

- a) Una cantidad eficaz de uno o más derivados de las ureas 1,1,3-trisustituidas de conformidad con la presente invención, las cuales actúan para liberar in vivo el análogo correspondiente que es eficaz para inhibir la liberación de citocinas inflamatorias; y

nnia
12d

b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

MÉTODO DE USO

5 La presente invención también se refiere a un método para controlar el nivel de una o más citocinas inductoras de inflamación, entre ellos, la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-8 (IL-8), y de ese
10 modo controlar, mediar, o reducir los trastornos afectados por los niveles de citocinas inflamatorias extracelulares. El presente método comprende el paso de administrar a un humano o un mamífero superior una cantidad eficaz de una composición que comprende uno o más inhibidores de citocinas
15 inflamatorias según la presente invención.

La presente invención también se refiere al uso de las ureas 1,1,3-trisustituidas de conformidad con la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos relacionados a la citocina
20 inflamatoria. Estos trastornos se describen anteriormente bajo trastornos inflamatorios.

Debido a que los inhibidores de citocinas inflamatorias de la presente invención se pueden suministrar de manera que se pueden lograr más de un sitio de control,
25 se puede modular más de un trastorno al mismo tiempo. Ejemplos no limitantes de enfermedades que son afectadas por el control o inhibición de los inhibidores de citocinas inflamatorias, modulando de ese modo la actividad excesiva de la citocina, la osteoartritis, artritis reumatoide,
30 diabetes e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La presente invención se refiere además a un método para proporcionar analgesia y/o alivio del dolor a humanos o mamíferos superiores, el cual comprende el paso de administrar a dicho humano o mamífero superior una cantidad eficaz de una urea 1,1,3-trisustituida urea descrita en lo anterior. Este método de tratamiento también sería eficaz para el tratamiento de la fibromialgia. Este método de tratamiento puede comprender la administración a un humano o mamífero superior una cantidad directa de una o más análogos. Como alternativa, el método comprende los pasos de administrar a dicho humano o mamífero superior una composición farmacéutica que comprende:

- a) Una cantidad eficaz de una o más ureas 1,1,3-trisustituidas y derivados de éstas de conformidad con la presente invención las cuales son eficaces para inhibir la liberación de citocinas inflamatorias;
- b) una cantidad eficaz de uno o más compuestos que tienen propiedades de alivio del dolor; y
- c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Aún otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos para reducir la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en humanos y mamíferos superiores, dicho método comprende el paso de administrar a un humano o mamífero superior una cantidad eficaz de a 1,1,3-trisustituida urea de conformidad con la presente invención.

Niveles elevados de citocinas proinflamatorias están involucrados en muchos trastornos y la inhibición de la producción de citocina proinflamatoria ofrece la oportunidad de tratar o prevenir una gran variedad de enfermedades y condiciones que involucran niveles elevados de citocinas

nn126 / 26

proinflamatorias. Las citocinas han sido vinculadas a enfermedades inflamatorias crónicas, como, por ejemplo, la reacción inflamatoria inducida por la endotoxina o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, véase:

i) Rankin, E. C. C. y col. 1997, *British J. Rheum.* 35:334;

ii) Stack, W. A. y col. 1997, *The Lancet* 349:521;

ambas de los cuales se incorporan como referencia en la presente.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a métodos para reducir la psoriasis en humanos y mamíferos superiores, dicho método comprende el paso de administrar a un humano o mamífero superior una cantidad eficaz de una 1,1,3-trisustituida urea de conformidad con la presente invención. Está bien establecido que el control de la actividad de la citocina está relacionada directamente a la formación de psoriasis y la inhibición de esta actividad se puede utilizar como una terapia para controlar esta condición. Por ejemplo, véase:

Lamotalos J. y col., "Novel Biological Immunotherapies for Psoriasis" (Nuevas inmunoterapias para la psoriasis) *Expert Opinion Investigative Drugs*; (2003); 12, 1111-1121.

Por lo tanto, la presente invención comprende un método para tratar la psoriasis en humanos, que comprende el paso de administrar a dicho humano una composición farmacéutica que comprende:

a) Una cantidad eficaz de una o más ureas 1,1,3-trisustituidas y derivados de éstas de conformidad con la presente invención las cuales

son eficaces para inhibir y/o controlar la liberación de citocinas inflamatorias; y

b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 La composición descrita anteriormente también es eficaz como una terapia contra los siguientes trastornos, y por tanto, proporciona un método para controlar dichos trastornos:

Insuficiencia cardiaca congestiva^{1, 2, 3, 4, 4};
10 hipertensión⁵; enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de choque séptico⁶; insuficiencia respiratoria del adulto y asma⁶; aterosclerosis⁹; degeneración muscular y enfermedad periodontal¹⁰; caquexia, síndrome de Reiter, gota, sinovitis aguda, trastornos de la alimentación, entre
15 ellos, anorexia y bulimia nerviosa¹¹; fiebre, malaria, mialgia y dolores de cabeza¹². Los siguientes se incluyen en la presente como referencia.

1. Han y col., Trends in Cardiovascular Medicine (Tendencias en medicina cardiovascular),
20 10:19, (2000);
2. Hunter y col., New England Journal of Medicine (Revista médica de Nueva Inglaterra),
341:1276, (1999);
3. Behr y col. Circulation (Circulación), 102:II-
25 289, (2000);
4. Shimamoto y col., Circulation: 102:II-289,
(2000);
5. Aukrust y col., American Journal of Cardiology, . 83:376 (1999);
- 30 6. Singh, y col., Journal of hipertensión (Diario de hipertensión), 9:867 (1996);

7. Dinarello, C. A., *Nutrition (Nutrición)* 11:492
(1995);

8. Renzetti, y col. *Inflammation Res.*
(Investigación en inflamación) 46:S143;

5 9. Elhage, y col., *Circulation (Circulación)*
97:242 (1998);

10. Howells, *Oral Dis.* 1:266 (1995);

11. Holden, y col., *Medical Hypothesis (Hipótesis*
médica) 47:423 (1996);

10 12. Beisel, *American Journal of Clinical*
Nutrition (Diario de nutrición clínica de los
Estados Unidos), 62:813 (1995).

Los compuestos de la presente invención se pueden
usar en la fabricación de uno o más medicamentos, cuyos
15 ejemplos no limitantes son:

- i) Un compuesto para utilizar en la fabricación de
un medicamento para el tratamiento de la
inflamación;
- ii) un compuesto para utilizar en la fabricación de
20 un medicamento para el tratamiento de la artritis
reumatoide o la osteoartritis;
- iii) un compuesto para utilizar en la fabricación
de un medicamento para el tratamiento de la
enfermedad inflamatoria intestinal (EII), shock
25 séptico, disfunción cardiopulmonar, enfermedad
respiratoria aguda, y caquexia;
- iv) un compuesto para utilizar en la fabricación
de un medicamento para el tratamiento de la
psoriasis;
- 30 v) un compuesto para utilizar en la fabricación de
un medicamento para el tratamiento del dolor.

PROCEDIMIENTOS

La eficacia de los compuestos de la presente invención se puede evaluar, por ejemplo, mediante una medición de las constantes de inhibición de citoquinas, K_i , y los valores IC_{50} se pueden obtener por cualquier método seleccionado por el formulador.

Ejemplos no limitantes de formas adecuadas de evaluación incluyen:

i) Análisis enzimático de sustratos por radiación UV-visible según lo describe L. Al Reiter, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 43: 87-96 (1994).

ii) Análisis enzimático de sustratos fluorescentes según lo describe Thornberry y col. en *Nature (Naturaleza)*, 356: 768-774 (1992).

iii) Análisis de células mononucleares de sangre periférica según se describe en la patente de los EE.UU. núm. 6,204,261 B1 de Batchelor y col. otorgada el 20 de marzo, 2001.

Cada una de las citas anteriores se incluyen en la presente como referencia.

Inhibición del factor de necrosis tumoral, $TNF-\alpha$

Por otra parte, la inhibición del factor de necrosis tumoral, $TNF-\alpha$, se puede medir utilizando células monocíticas humanas (THP-1) estimuladas por lipopolisacáridos (LPS) en la forma que se describe en la siguiente publicación:

i) K. M. Mohler y col., "Protección Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing" (Protección contra una dosis letal de endotoxina por un

inhibidor del proceso de factor de necrosis tumoral), *Nature (Naturaleza)*, 370: 218-220 (1994).

5 ii) Patente de los EE.UU. núm. 6,297,381 B1 de Cirillo y col. otorgada el 2 de octubre de 2001, incorporada como referencia y reproducida más adelante en la presente en una parte pertinente de ésta.

La inhibición de la producción de citocinas se
10 puede observar al medir la inhibición de TNF- α en células THP-1 estimuladas por lipopolisacáridos. Todas las células y reactivos se diluyen en medio de cultivo RPMI 1640 con rojo fenol y L-glutamina enriquecida con L-glutamina adicional (total: 4 mM), penicilina y estreptomicina (50 unidades/mL
15 cada una) y suero fetal bovino (FBS 3 %) (GIBCO, todas las concentraciones son finales). El análisis se realiza en condiciones estériles, con excepción de la preparación del compuesto de prueba. Las soluciones de materias primas iniciales se hacen en sulfóxido de dimetilo y después se
20 diluyen en medio de cultivo RPMI 1640 a una concentración 2 veces mayor que la concentración final de ensayo deseada. Se adicionan células THP-1 confluentes (2×10^5 células/mL, conc. final; American Type Culture Company, Rockville, Md.) a placas de cultivo de polipropileno de fondo redondo de 96
25 pozos (Costar 3790; estériles) que contienen 125 μ l del compuesto de prueba (doble concentrado) o vehículo DMSO (controles, blancos). La concentración de disulfóxido de dimetilo no deberá exceder de 0,2 % final. La mezcla celular se deja preincubar por 15 minutos a 37 °C, 5 % CO₂ antes de
30 estimularla con lipopolisacárido (LPS, 1 μ g/mL final; Sigma L-2630, de *E. coli* serotipo 0111.B4; almacenada como provisión de 1 mg/mL diluida en H₂O como vehículo a -80 °C)

0014T
(31)

en la que se evaluó la presencia de endotoxinas. Los blancos (no estimulados) reciben H₂O como vehículo; el volumen final de incubación es de 250 µl. La incubación (4 horas) se lleva a cabo en la forma que ya se describió antes. La prueba se termina centrifugando placas por 5 minutos a temperatura ambiente, 168 rad/s (1600 rpm) (4033 g); los sobrenadantes se transfieren luego a placas limpias de 96 pocillos y se almacenan a -80 °C hasta que se analizan para detectar TNF-α usando un estuche ELISA distribuido comercialmente (Biosource #KHC3015, Camarillo, Ca.). El valor IC₅₀ calculado es la concentración del compuesto de prueba que ocasiona un 50 % de disminución en la producción máxima de TNF-α.

Los resultados para compuestos representativos según la presente invención se detallan en el siguiente cuadro:

CUADRO III

20	Nombre del compuesto		TNF-α IC ₅₀ (nM)
	1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3-etilurea		16
25	1-(4-Fluorofenil)-1-{2-[(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3-etilurea		30
	1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-2-metoxi-1-metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-etilurea		666
	1-(4-etoxifenil)-1-{2-[(1S)-2-metoxi-1-metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-etilurea		276
	1-(4-metilsulfanilfenil)-1-{2-[(1S)-2-metoxi-1-metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-etilurea		26
	1-(4-Metoxifenil)-1-{2-[(1S)-2-metoxi-1-metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-butilurea		324
	1-(4-Fluorofenil)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-3-etilurea		86
	1-(4-Fluorofenil)-1-[2-(iso-propilamino)-pirimidin-4-il]-3-etilurea		28

30 Prueba de artritis inducida con yodoacetato

El siguiente procedimiento se utiliza para la prueba in vivo de la eficacia en la artritis. Se utilizaron

ratas macho Sprague-Dawley con peso de 200-225 gramos de Harlan (Oregon, WI) alojadas individualmente en jaulas de alambre en recintos ventilados, higiénicos para animales con temperatura y humedad controlados, y ciclos de luz regulares. Comida (Ralston-Purina, Richmond, IN) y agua para roedores fueron permitidos más arriba. Los animales fueron aclimatados durante una semana antes del uso.

La artritis se indujo por medio de una sola inyección intraarticular de yodoacetato en la articulación de la rodilla de ratas anestesiadas con (3:1) CO₂/O₂. Una concentración de 10 mg/mL de yodoacetato monosódico (IA) (Aldrich Chemical, Milwaukee, WI) fue preparada utilizando solución salina inyectable como vehículo. Después de ser anestesiada adecuadamente, cada rata fue colocada de espalda y su pierna izquierda fue flexionada 90 grados en la rodilla. El ligamento patelar fue palpado debajo de la patela y la inyección realizada en esta región. Se administró una inyección intraarticular de 0,020 mL de yodoacetato sódico en la rodilla izquierda de cada rata utilizando una jeringa de vidrio a prueba de gases con una aguja de calibre 27, de 6,35 mm (1/4 pulgada), en el día 1 del estudio. Se tuvo cuidado de no adelantar la aguja demasiado dentro de los ligamentos cruzados.

Los grupos consistieron de animales que recibieron por vía oral dos dosis al día de 1-(4-fluorofenil)-1-{2-[(1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il}-3-etilurea (el enantiómero (S) del compuesto 23 del Cuadro I) de 25 mg/k (~cada 12 horas por 5 días) y dos dosis al día del vehículo de 2,5 mL/k (~cada 12 horas por 5 días). Luego de la dosificación, los animales permanecieron en el estudio hasta ser sacrificado

compasivamente en el día 22 en la forma de una sobredosis de CO2.

Los animales fueron pesados semanalmente durante este estudio para monitorear la salud. Los animales fueron
5 sacrificados en el día 22 y la articulación izquierda fue inmediatamente desarticulada y fijada en una solución al 10 % de formalina tamponada durante 24 a 48 horas antes de capturar la imagen.

Después de la fijación, una imagen de la
10 superficie del cartílago tibial fue capturado utilizando el sistema de análisis de imagen Optimas (Optimas, Media Cybernetics LP, Silver Springs, MA). La imagen fue utilizada para clasificar la severidad del cartílago dañado. Tres observadores independientes evaluaron el daño en ciego
15 utilizando una escala de 0 a 4 de gravedad creciente (0 = normal; 4 = gravedad máxima).

Como se describe anteriormente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son eficaces como analgésicos. Un medio conveniente para evaluar el
20 dolor y para medir la cantidad eficaz de compuesto(s) necesarios para lograr analgesia y, por lo tanto, proveer un medio para determinar la cantidad de compuesto(s) que comprende una composición farmacéutica de la presente invención y la cantidad de compuesto(s) necesario para uso
25 en los métodos descritos en la presente, es el modelo de hiperalgesia térmica en ratas, como se describe más adelante.

El modelo de hiperalgesia térmica en ratas, es decir, "Hargreaves Method" (Método de Hargreaves
30 [Hargreaves, K., y col., Pain, (1988), 32:77-88], se usa para determinar el nivel en que la administración sistémica de compuestos de prueba atenúan la respuesta de

hiperalgesia posterior a una inyección intraplantar de carragenina.

Método de prueba de analgesia:

5 Se usan ratas macho Sprague-Dawley que pesan 100-150 g, alojadas dos por jaula de caja de zapatos en recintos higiénicos ventilados para animales, con temperatura y humedad controlados y ciclos de luz regular. Comida para roedores y agua fueron permitidos más arriba. Los animales
10 fueron aclimatados durante una semana antes de usar. Todos los animales fueron utilizados de conformidad con las pautas del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos para el cuidado compasivo.

 En el primer día del estudio, cada animal fue
15 aclimatado al equipo de prueba y se registran los valores iniciales de latencia de retiro de la pata (PWL) a una fuente de calor radiante. El siguiente día, los animales fueron dosificados por vía oral con el vehículo o el compuesto de prueba. Treinta minutos después, cada animal
20 recibió una inyección intraplantar de 0,01 mL de carragenina (solución al 1,2 %, peso/volumen) en la parte trasera izquierda. Cuatro horas después de la inyección de carragenina, los animales fueron retornados al equipo de prueba para determinar el PWL de la pata inflamada. Los
25 animales luego fueron sacrificados con una sobredosis de dióxido de carbono.

 Análisis estadístico de los datos: Se calcula el cambio desde antes a después del PWL para cada animal. La comparación estadística entre los grupos de tratamiento en
30 estos dos puntos de extremo se realizan por vía de un modelo ANCOVA con términos de tratamiento, así como

00175
133

mediciones antes del tratamiento como covariante de los valores iniciales.

Aún cuando se han ilustrado y descrito las modalidades particulares de la presente invención, será
5 claro para aquellas personas con experiencia en la industria pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la misma. Se ha pretendido, por consiguiente, abarcar en las reivindicaciones anexas todos los cambios y modificaciones
10 dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, incluyendo las formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales farmacéuticamente aceptables de éste; el compuesto tiene la fórmula:



caracterizado porque R es alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;

15 R¹ tiene la fórmula:



20 R³ es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

- i) Carbocíclico de C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido;
- ii) arilo de C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido;
- iii) heterociclo de C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido; y
- iv) heteroarilo de C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido;

R² tiene la fórmula:



R⁴ es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

- i) Hidrógeno;
- ii) hidrocarbilo de C_1-C_{10} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;
- iii) carbocíclico de C_3-C_{10} sustituido o no sustituido;
- iv) arilo de C_6-C_{10} sustituido o no sustituido;
- v) heterociclo de C_1-C_{10} sustituido o no sustituido; y
- vi) heteroarilo de C_1-C_{10} sustituido o no sustituido;

L y L^1 son grupos de enlace cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que comprende:

- i) $-C(R^5)_2-$;
- ii) $-NR^5-$; y
- iii) $-O-$;

cada R^5 es hidrógeno, alquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado; o dos unidades R^5 se pueden unir entre sí para formar una unidad de carbonilo;

los índices x y y son, independientemente, cada uno 0 ó 1.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R es una unidad alquilo C_1-C_4 seleccionada de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, y ter-butilo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R es una unidad alquilo C_1-C_4 seleccionada de $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CHOH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, y $-CH_2N(CH_3)_2$.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R es una unidad alquilo C_5-C_{10} metil lineal o ramificada.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R se selecciona de n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 2-metilheptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹ tiene la fórmula:



el índice x es igual a 0 ó 1 y R³ se selecciona de 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo y 4-metilsulfanilfenilo.

15 7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R² se selecciona de (S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino, (R)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropilamino, (S)-2-metoxi-1-metiletilamino, (R)-2-metoxi-1-metiletilamino, (S)-1-feniletilamino, (R)-1-feniletilamino, e isopropilamino.

8. Un compuesto seleccionado de:

- 1- (4-Metoxi-fenil) -1- {2- [(1S)-2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-metilurea;
- 1- (4-Metoxi-fenil) -1- {2- [(1S)-2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-etilurea;
- 1- (4-Metoxi-fenil) -1- {2- [(1S)-2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-propilurea;
- 1- (4-Metoxi-fenil) -1- {2- [(1S)-2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-iso-propilurea;
- 1- (4-Metoxi-fenil) -1- {2- [(1S)-2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-butilurea;

- 1- (4-Metoksi-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoksi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-iso-butilurea;
- 5 1- (4-Metoksi-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoksi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-sec-butilurea;
- 1- (4-Metoksi-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoksi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-ter-butilurea;
- 10 1- (4-Fluoro-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoksi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-metilurea;
- 1- (4-Fluoro-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoksi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-etilurea;
- 1- (4-Fluoro-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoksi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-propilurea;
- 15 1- (4-Fluoro-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoksi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-iso-propilurea;
- 1- (4-Fluoro-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoksi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-butilurea;
- 20 1- (4-Fluoro-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoksi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-iso-butilurea;
- 1- (4-Fluoro-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoksi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-sec-butilurea;
- 25 1- (4-Fluoro-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoksi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-ter-butilurea;
- 30 1- (4-etoksi-fenil) -1- {2- [(1S) -2-metoksi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-metilurea;

- 1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-etilurea;
- 1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-propilurea;
- 5 1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-iso-propilurea;
- 1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-butilurea;
- 10 1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-iso-butilurea;
- 1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-sec-butilurea;
- 15 1- (4-etoxi-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-ter-butilurea;
- 1- (4-metil-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-metilurea;
- 20 1- (4-metil-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-etilurea;
- 1- (4-metil-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-propilurea;
- 25 1- (4-metil-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-iso-propilurea;
- 1- (4-metil-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-butilurea;
- 30 1- (4-metil-fenil) -1-{2- [(1S) -2-metoxi-1-metiletilamino] -pirimidin-4-il} -3-iso-butilurea;

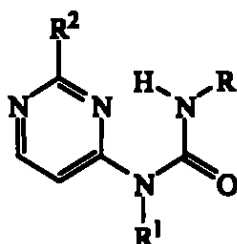
1-(4-metilfenilo)-1-{2-[(1S)-2-metoxi-1-metil-
etilamino]-pirimidin-4-il}-3-*sec*-butilo-urea;

y

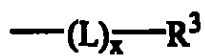
1-(4-metil-fenil)-1-{2-[(1S)-2-metoxi-1-
metiletilamino]-pirimidin-4-il}-3-*ter*-
butilurea.

9. Una composición farmacéutica que comprende:

a) Una cantidad eficaz de un compuesto, incluyendo
las formas enantioméricas y diastereoméricas y
las sales farmacéuticamente aceptables de éste;
el compuesto tiene la fórmula:



caracterizada además porque R es alquilo C₁-C₁₀
lineal o ramificado, sustituido o no
sustituido; R¹ tiene la fórmula:



R³ es una unidad seleccionada del grupo que
comprende:

- i) Carbocíclico de C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido;
- ii) arilo de C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido;
- iii) heterociclo de C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido; y

iv) heteroarilo de C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido;

R³ tiene la fórmula:



R⁴ es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

- i) Hidrógeno;
- 10 ii) hidrocarbilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;
- iii) carbocíclico de C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido;
- 15 iv) arilo de C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido;
- v) heterociclo de C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido; y
- vi) heteroarilo de C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido;

20 L y L¹ son grupos de enlace cada uno de los cuales, independientemente, se selecciona del grupo que comprende:

- i) -C(R⁵)₂-;
- ii) -NR⁵-; y
- 25 iii) -O-;

cada R⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado; o dos unidades R⁵ se pueden unir entre sí para formar una unidad de carbonilo; los índices x e y son, independientemente, cada uno 0 ó 1; y

30

b) uno o más excipientes farmacéuticamente compatibles.

10. Una composición que comprende:

- a) Una cantidad eficaz de uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 1; y
- b) uno o más excipientes.

5 11. Un método para controlar la inflamación en humanos; el método comprende administrar a humanos una cantidad eficaz de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

12. Un método para tratar la artritis reumatoide u osteoartritis en humanos; el método comprende administrar a humanos una cantidad eficaz de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

13. Un método para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, por sus siglas en inglés), shock séptico, disfunción cardiopulmonar, enfermedad respiratoria aguda, y caquexia en humanos; el método comprende administrar a humanos una cantidad eficaz de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

14. Un método para tratar la psoriasis en humanos; el método comprende administrar a humanos una cantidad eficaz de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

15. Un método para proporcionar analgesia en humanos; el método comprende administrar a humanos una cantidad eficaz de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

16. Un método para proporcionar analgesia en humanos; el método comprende administrar a humanos una cantidad eficaz de una composición farmacéutica; la composición comprende:

- a) Una cantidad eficaz de uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 1; y

b) uno o más excipientes farmacéuticamente compatibles.

17. Un método para proporcionar analgesia en humanos; el método comprende administrar a humanos una
5 cantidad eficaz de una composición farmacéutica; la composición comprende:

- a) Una cantidad eficaz de uno o más compuestos de conformidad con la reivindicación 1, en una cantidad eficaz para proporcionar analgesia;
- 10 b) una cantidad eficaz de uno o más compuestos que tienen propiedades de alivio del dolor seleccionados de acetaminofeno, aspirina, difunisal, dipirona, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, cetoprofeno,
15 flurbiprofeno, indometacina, ketorolaco, diclofenaco, floctafenina, piroxicam, celecoxib, y rofecoxib oxicodona, petidina, metadona, levorfanol, hidromorfona y buprenorfina; y
- 20 c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

18. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación.

25 19. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide o la osteoartritis.

20. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el
30 tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, por sus siglas en inglés), shock séptico, disfunción cardiopulmonar, enfermedad respiratoria aguda, o caquexia.

21. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de psoriasis.

22. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

23. Un proceso para preparar una urea trisustituída; el proceso comprende los pasos de:

a) Hacer reaccionar una 2,4-diaminopirimidina que tiene la fórmula:

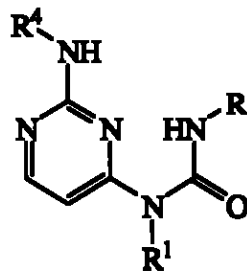


con bistrimetilsilil trifluoroacetamida para formar in situ una 2,4-diaminopirimidina activada; y

b) hacer reaccionar la 2,4-diaminopirimidina activada formada in situ en el paso (a) con un isocianato que tiene la fórmula:



para formar una urea trisustituída que tiene la fórmula:

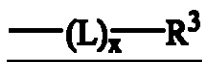


5

caracterizado además porque R es alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;

R¹ tiene la fórmula:

10



R³ es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

15

i) Carbocíclico de C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido;

ii) arilo de C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido;

20

iii) heterociclo de C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido; y

iv) heteroarilo de C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido;

R⁴ es una unidad seleccionada del grupo que comprende:

25

i) Hidrógeno;

ii) hidrocarbilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;

iii) carbocíclico de C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido;

30

iv) arilo de C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido;

v) heterociclo de C_1-C_{10} sustituido o no sustituido; y

vi) heteroarilo de C_1-C_{10} sustituido o no sustituido;

5 L es un grupo enlazante que se selecciona independientemente del grupo que comprende:

i) $-C(R^5)_2-$;

ii) $-NR^5-$; y

iii) $-O-$;

10 cada R^5 es hidrógeno, alquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado; o dos unidades R^5 se pueden unir entre sí para formar una unidad de carbonilo; el índice x es 0 ó 1.

24. Un proceso para preparar una urea
15 trisustituida; el proceso comprende los pasos de:

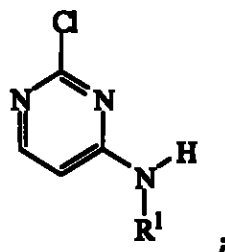
a) Hacer reaccionar 2,4-dicloropirimidina con una amina que tiene la fórmula:



20

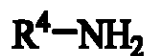
en presencia de $NaHCO_3$ caracterizada además porque R^1 es arilo de C_6-C_{10} sustituido o no sustituido para formar una 2-cloro-4-aminopirimidina que tiene la fórmula:

25



30

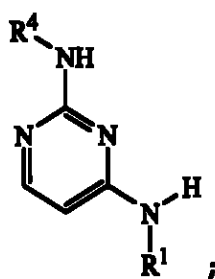
b) hacer reaccionar la 2-cloro-4-aminopirimidina con una amina que tiene la fórmula:



caracterizado además porque R^4 se selecciona de:

- i) Hidrógeno;
- ii) hidrocarbilo de C_1-C_{10} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;
- iii) carbocíclico de C_3-C_{10} sustituido o no sustituido;
- iv) arilo de C_6-C_{10} sustituido o no sustituido;
- v) heterociclo de C_1-C_{10} sustituido o no sustituido; y
- vi) heteroarilo de C_1-C_{10} sustituido o no sustituido;

para formar una 2,4-diaminopirimidina que tiene la fórmula:



- c) tratar la 2,4-diaminopirimidina con ácido oxálico para formar la sal de ácido oxálico de 2,4-diaminopirimidina;
- d) hacer reaccionar la sal de ácido oxálico de 2,4-diaminopirimidina con bistrimetilsilil trifluoroacetamida para formar una 2,4-diaminopirimidina activada; y

e) hacer reaccionar la 2,4-diaminopirimidina
activada con un isocianato que tiene la
fórmula:

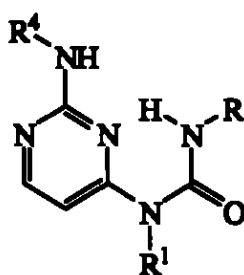
5



R es alquilo de C₁-C₁₀ lineal o ramificado,
sustituido o no sustituido;

para formar una urea trisustituida que tiene la
fórmula:

10



15

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a ureas 1,1,3-trisustituidas que tienen la fórmula: (I) en donde R, R¹ y R² son tal como se definieron en las reivindicaciones, que inhiben la liberación extracelular de citocinas inflamatorias; esas citocinas son la causa de uno o más trastornos en seres humanos o mamíferos superiores. La presente invención se refiere además a composiciones que comprenden dichas ureas 1,1,3-trisustituidas las cuales inhiben la liberación de citocinas inflamatorias extracelulares, y métodos para prevenir, disminuir, o de cualquier otra forma controlar las enzimas que se entiende son los componentes activos responsables de los trastornos descritos en la presente.

151

00131

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Serial Application No
PCT/US2005/013869

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/48 C07D405/12 A61K31/506 A61P29/00

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 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that each document is 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, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, 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	WO 99/23091 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 14 May 1999 (1999-05-14) claims 1,6-11	1-24
A	LESHER, GEORGE Y. ET AL: "Novel orally active inhibitors of passive cutaneous anaphylaxis in rats: N'-2-(4-Pyridinyl)-4-pyrimidinyl ureas and dialkyl "'2-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinylamino(methylene)malonates" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 25(7), 837-42 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1982, XP002343854 page 841; compounds 11P,11T,11V	1-24

☐ 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 claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see 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.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 September 2005

Date of mailing of the international search report

20/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2540, Tx: 31 681 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

vanVoorst tot Voorst, M

152

00152

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational application No.
PCT/US2005/013869

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

- ☒ Claims Nos.: 11-17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 11-17 are 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.
- ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
- ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

153

nn1A2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
translation on patent family members

Int'l Application No
PCT/US2005/013869

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9923091	A	14-05-1999	
		AU 1367599 A	24-05-1999
		CA 2308428 A1	14-05-1999
		EP 1473292 A1	03-11-2004
		EP 1028953 A1	23-08-2000
		JP 2001521934 T	13-11-2001
		WO 9923091 A1	14-05-1999
		US 6080763 A	27-06-2000
		US 6228881 B1	08-05-2001
		US 2001039290 A1	08-11-2001

Folio 154 → Extracto Publicación
folios 155 y 156 → Tarjetas Temáticas

00187
155

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 422/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 23 de octubre de 2006 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

=====

Cesiones Generales Globales de solicitudes de patente para el invento "Ureas tri-sustituidas como inhibidores de la citocina" a THE PROCTER & GAMBLE COMPANY. Certificaciones notariales suscritas por Linda Ruth Schroer, Notario Público del estado de Ohio y legalizaciones subsiguientes.

Expediente de Abogado Número 9605P

CESIÓN GENERAL GLOBAL

CONSIDERANDO que nosotros, los suscritos inventores, declaramos por la presente que somos los inventores conjuntos y hemos desarrollado cierto invento, descrito en una solicitud de patente (incluyendo diseños industriales y modelos de utilidad) titulada **UREAS TRI-SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA CITOSINA**, Expediente del Abogado No. **9605P** y presentada ante la Oficina de Patentes de los **Estados Unidos** bajo el Número 60/546,745, el día **22 de abril de 2004** (estando el cesionario nombrado a continuación autorizado para insertar dicho número y fecha de presentación una vez se confirmen):

Todd Andrew Brugel de **7997 Green View Ct., West Chester, OH 45069;**
Jennifer Anne Townes de **2896 Erin Ct., Loveland, OH 45140;**
Michael Philip Clark de **8941 Galecrest Drive, Maineville, OH 45039;**
Mark Sabat de **9791 Hayfield Ct., Loveland, OH 45140;**
Adam Golebiowski de **10263 Fawncrest Ct., Loveland, OH 45140 ;**
Biswanath De de **11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, OH 45241;**

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

Los suscritos desarrollamos el invento descrito en la antedicha solicitud de patente estando empleados o por otra razón bajo la obligación de ceder dicho invento a The Procter & Gamble Company o una de sus Filiales (Incluidas, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de México; Procter & Gamble de Venezuela y P&G-Claireol, Inc.) y reconocemos nuestra obligación en el momento de desarrollar el invento de ceder dicho invento a The Procter & Gamble Company o la Filial, respectivamente. En virtud de dicha obligación y (en el caso del empleo por o la obligación para con la Filial) a solicitud de la Filial, cedemos a The Procter & Gamble Company, sus representantes legales, sucesores y cesonarios, todo derecho, título e interés (incluido el derecho a reclamar la prioridad de la fecha de presentación de dicha solicitud de patente según convenios internacionales) sobre dicho invento según lo señalado en dicha solicitud de patente, y en todas las patentes de los Estados Unidos y de cualquier otro país que puedan expedirse para dicho invento, tan plena y totalmente como los mismos habrían sido mantenidos por nosotros en el evento de no haberse efectuado esta cesión. Todo derecho, título e interés quedará revestido de manera Irrevocable en The Procter & Gamble Company. Acordamos además, a solicitud, sin compensación adicional pero sin costo para nosotros, otorgar y consentir a las solicitudes, y otorgar todos los demás documentos legales que puedan ser necesarios o convenientes para revestir el goce de los derechos cedidos a The Procter &

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRADA EN EL
DE MEXICO

representantes legales, sucesores y cesionarios, o según lo pueda ordenar dicha Compañía.

Solicitamos al Comisionado de Patentes y Marcas expedir cualquier Patente de los Estados Unidos que pueda expedirse para dicho invento aquí cedido y según se describe en la Solicitud de los Estados Unidos con número de serie 60/564,745 (estando el cesionario antes nombrado autorizado para insertar dicho Número de Serie de los Estados Unidos una vez verificado) a The Procter & Gamble Company, sus representantes legales, sucesores o cesionarios, como propietario único de todo derecho, título e interés sobre dicha patente y el invento cubierto por la misma.

La CESIÓN de dicho invento se hará efectiva en la primera que ocurra entre 1) la fecha de firma señalada a continuación o 2) la fecha de presentación de la primera de tales solicitud(es) de patente presentada(s).

(Fdo.) Todd Andrew Brugel
Todd Andrew Brugel

4/23/04
Fecha

Estado de Ohio }
 }
Condado de Warren }

A los 23 días del mes de abril de 2004, ante mí personalmente compareció Todd Andrew Brugel, a quien conozco como la persona nombrada en el Instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

MARIA TERESA LABA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0274
DE MINISTRIA

(Fdo.) Jennifer Anne Townes
Jennifer Anne Townes

4/23/04
Fecha

Estado de Ohio }
Condado de Warren }

A los 23 días del mes de abril de 2004, ante mí personalmente compareció Jennifer Anne Townes, a quien conozco como la persona nombrada en el Instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

MARIA TERESA LARA P.
TRADUCCIONES OFICIALES
ESTADOS UNIDOS Y MEXICO
DE MINNEAPOLIS

(Fdo.) Michael Phillip Clark
Michael Phillip Clark

4/23/04
Fecha

Estado de Ohio }
Condado de Warren }

A los 23 días del mes de abril de 2004, ante mí personalmente compareció Michael Phillip Clark, a quien conozco como la persona nombrada en el Instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

(Fdo.) Mark Sabat
Mark Sabat

4/23/04
Fecha

nn'81
159

Estado de Ohio }
 }
Condado de Warren }

A los 23 días del mes de abril de 2004, ante mí personalmente compareció Mark Sabat, a quien conozco como la persona nombrada en el Instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

(Fdo.) Adam Golebiowski
Adam Golebiowski

4/23/04
Fecha

Estado de Ohio }
 }
Condado de Warren }

A los 23 días del mes de abril de 2004, ante mí personalmente compareció Adam Golebiowski, a quien conozco como la persona nombrada en el Instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

(Fdo.) Biswanath De
Biswanath De

5/5/04
Fecha

Estado de Ohio }
 }
Condado de Warren }

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRADA EN OHIO
DE MINISTROS

110157
160

A los 23 días del mes de abril de 2004, ante mí personalmente compareció Biswanath De, a quien conozco como la persona nombrada en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

REVISADO: Octubre 9 de 2003

Expediente de Abogado Número 9605M2

C E S I Ó N G E N E R A L G L O B A L

CONSIDERANDO que nosotros, los suscritos inventores, declaramos por la presente que somos los inventores conjuntos y hemos desarrollado cierto invento, descrito en una solicitud de patente (incluyendo diseños industriales y modelos de utilidad) titulada **UREAS TRI-SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA CITOSINA**, Expediente del Abogado No. 9605M2 y presentada ante la Oficina de Patentes de los Estados Unidos bajo el Número **PCT/US2005/013889**, el día **21 de abril de 2005** (estando el casionario nombrado a continuación autorizado para insertar dicho número y fecha de presentación una vez se confirman):

Todd Andrew Brugel de 7997 Green View Ct., West Chester, OH 45069;
Jennifer Anne Townes de 2896 Erin Ct., Loveland, OH 45140;
Michael Philip Clark de 8941 Galecrest Drive, Malnaville, OH 45039;
Mark Sabat de 9791 Hayfield Ct., Loveland, OH 45140;
Adam Golebiowski de 10263 Pawncrest Ct., Loveland, OH 45140 ;
Biswanath De de 11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, OH 45241;

JARA TERESA LUIS R.
TRADUCCIONES
Y SERVICIOS
NOTARIALES
EN ESPAÑOL
Y EN INGLÉS

Stephen Matthew Berberich de 48 Wright Ct., Alexandria, KY 41001;
Gregory Kent Bosch de 7423 Wethersfield Dr., West Chester, H 45069.

Los suscritos desarrollamos el invento descrito en la antedicha solicitud de patente estando empleados o por otra razón bajo la obligación de ceder dicho invento a The Procter & Gamble Company o una de sus Filiales (Incluidas, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de México; Procter & Gamble de Venezuela y P&G-Ciariol, Inc.) y reconocemos nuestra obligación en el momento de desarrollar el invento de ceder dicho invento a The Procter & Gamble Company o la Filial, respectivamente. En virtud de dicha obligación y (en el caso del empleo por o la obligación para con la Filial) a solicitud de la Filial, cedemos a The Procter & Gamble Company, sus representantes legales, sucesores y cesonarios, todo derecho, título e interés (incluido el derecho a reclamar la prioridad de la fecha de presentación de dicha solicitud de patente según convenios Internacionales) sobre dicho invento según lo señalado en dicha solicitud de patente, y en todas las patentes de los Estados Unidos y de cualquier otro país que puedan expedirse para dicho invento, tan plena y totalmente como los mismos habrían sido mantenidos por nosotros en el evento de no haberse efectuado esta cesión. Todo derecho, título e interés quedará revestido de manera Irrevocable en The Procter & Gamble Company. Acordamos además, a solicitud, sin compensación

TERESA LUNA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01474
DE ABOGADO

notary 162

para nosotros, otorgar y consentir a las solicitudes, y otorgar todos los demás documentos legales que puedan ser necesarios o convenientes para revestir el goce de los derechos cedidos a The Procter & Gamble Company, sus representantes legales, sucesores y cesionarios, o según lo pueda ordenar dicha Compañía.

Solicitamos al Comisionado de Patentes y Marcas expedir cualquier Patente de los Estados Unidos que pueda expedirse para dicho invento aquí cedido y según se describe en la Solicitud de los Estados Unidos con número de serie _____ (estando el cesionario antes nombrado autorizado para insertar dicho Número de Serie de los Estados Unidos una vez verificado) a The Procter & Gamble Company, sus representantes legales, sucesores o cesionarios, como propietario único de todo derecho, título e interés sobre dicha patente y el invento cubierto por la misma.

La CESIÓN de dicho invento se hará efectiva en la primera que ocurra entre 1) la fecha de firma señalada a continuación o 2) la fecha de presentación de la primera de tales solicitud(es) de patente presentada(s).

(Fdo.) Todd Andrew Brugel
Todd Andrew Brugel

4/20/05
Fecha

Estado de Ohio }
 }
Condado de Warren }

A los 20 días del mes de abril de 2005, ante mí personalmente compareció Todd Andrew Brugel, a quien conozco como la persona nombrada en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

ANITA TERESA LABA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1708
DE MICHIGAN

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

(Fdo.) Jennifer Anne Townes
Jennifer Anne Townes

4/20/05
Fecha

Estado de Ohio }
Condado de Warren }

A los 20 días del mes de abril de 2005, ante mí personalmente compareció Jennifer Anne Townes, a quien conozco como la persona nombrada en el Instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

(Fdo.) Michael Phillip Clark
Michael Philip Clark

4/20/05
Fecha

Estado de Ohio }
Condado de Warren }

A los 20 días del mes de abril de 2005, ante mí personalmente compareció Michael Phillip Clark, a quien conozco como la persona nombrada en el Instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

MARIA TERESA LARA P.
TRADUCTORA OFICIAL
-RESOLUCION 200.0716
DE MEXICO

(Fdo.) Mark Sabat
Mark Sabat

4/20/05
Fecha

Estado de Ohio }
 }
Condado de Warren }

A los 20 días del mes de abril de 2005, ante mí personalmente compareció Mark Sabat, a quien conozco como la persona nombrada en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

MARIA TERESA LUNA L.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 184-01-0102
DE 2001/01/01

(Fdo.) Adam Goleblowski
Adam Goleblowski

4/20/05
Fecha

Estado de Ohio }
 }
Condado de Warren }

A los 20 días del mes de abril de 2005, ante mí personalmente compareció Adam Goleblowski, a quien conozco como la persona nombrada en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

(Fdo.) Biswanath De
Biswanath De

4/20/05
Fecha

no. 162 165

Estado de Ohio }
Condado de Warren }

A los 20 días del mes de abril de 2005, ante mí personalmente compareció Biswanath De, a quien conozco como la persona nombrada en el Instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

(Fdo.) Stephen Matthew Berberich
Stephen Matthew Berberich

4/20/05
Fecha

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 422/06
DE MEXICO

Estado de Ohio }
Condado de Warren }

A los 20 días del mes de abril de 2005, ante mí personalmente compareció Stephen Matthew Berberich, a quien conozco como la persona nombrada en el Instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

(Fdo.) Gregory Kent Bosch
Gregory Kent Bosch

4/20/05
Fecha

Estado de Ohio }
Condado de Warren }

00168 166

A los 20 días del mes de abril de 2005, ante mí personalmente compareció Gregory Kent Bosch, a quien conozco como la persona nombrada en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció ante mí haber otorgado el mismo para los fines y propósitos allí señalados.

(Sello notarial)

(Fdo.) Linda Ruth Schroer
Notario Público/Testigo

[Sello] LINDA RUTH SCHROER
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 10 DE DIC. DE 2004

CO-B

9605M2/SK

MARIA TERESA LARA P.
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION No. 07/05
DE MEXICO

La suscrita, Diane M. Lang, Notario Público en y para el Estado de Ohio, certifico que he comparado cuidadosamente las copias adjuntas con sus correspondientes documentos originales. Estas son copias completas, plenas, fieles y exactas de los documentos originales que manifiestan reproducir.

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA }
ESTADO DE OHIO } SS
CONDADO DE HAMILTON }

Septiembre 27 de 2006

(Fdo.) Diane M. Lang

(SELLO NOTARIAL)

DIANE M. LANG
NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE OHIO
MI COMISIÓN EXPIRA EL 14 DE DICIEMBRE DE 2009

00158
167

EL ESTADO DE OHIO)
) ss.
CONDADO DE HAMILTON)

Yo, GREGORY HARTMANN, Secretario del Tribunal de Acciones Civiles, el cual es un tribunal de registro para el antedicho condado, legalmente provisto de sello, certifico por el presente que DIANE M. LANG, Esq., cuyo nombre suscribe el certificado adjunto, era a la fecha del mismo una NOTARIO PUBLICO, debidamente comisionada y juramentada, y en el momento de tomar dicho reconocimiento, prueba o testimonio residía en dicho condado, y era, como tal, una funcionaria de dicho estado, debidamente autorizada por las leyes del mismo para tomar y certificarlo, así como para tomar y certificar la prueba y reconocimiento de escrituras y otros instrumentos escritos que deban registrarse en dicho estado, y que a sus actos oficiales se da y se debe dar plena fe y crédito; y certifico además que conozco bien su letra manuscrita, y considero en verdad que la firma que aparece en el certificado adjunto es su firma auténtica. Certifico además que el registro de la Impresión del sello notarial no se requiere en este estado.

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 4110
DE MICHIGAN

EN FE DE LO CUAL, he firmado el presente y colocado mi sello oficial a los 28 días del mes de SEPTIEMBRE de 2006.

(Fdo.) GREGORY HARTMANN

Secretario del Tribunal de Acciones Civiles,
Condado de Hamilton, Ohio

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

00170 168

- Este documento público
- 2. ha sido firmado por GREGORY HARTMANN
 - 3. actuando en calidad de Secretario del Tribunal de Acciones Civiles
 - 4. lleva el sello/timbre de Tribunal de Acciones Civiles, Condado de Hamilton

CERTIFICADO

- 5. en Columbus, Ohio
- 6. 29 de septiembre de 2006
- 7. por el Secretario de Estado de Ohio
- 8. No. 246239
- 9. Sello/Timbre
- 10. Firma

(Sello del
Secretario de Estado
de Ohio)

(Fdo.) J. Kenneth Blackwell

J. Kenneth Blackwell
Secretario de Estado de Ohio

Esta certificación da fe únicamente de la autenticidad de la firma del funcionario que suscribió el documento, el carácter en el cual actuó dicho funcionario y, cuando corresponda, la identidad del sello o timbre estampado en el documento. Esta certificación no implica que el contenido del documento sea correcto, ni que cuente con la aprobación de esta oficina.

= = = = =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

169

00171

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Hamilton County

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6. September 29, 2006

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 246239

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



J. Kenneth Blackwell
J. Kenneth Blackwell
Secretary of State of Ohio

This certification certifies only the authenticity of the signature of the official who signed the document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification does not imply that the contents of the document(s) are correct, nor that they have the approval of this office.

MALEGRITA

Teresa Lara R.
TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
REGOLACION NO. 422/06
DE REGISTRO 422/06

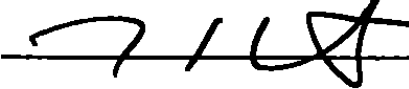
STATE of OHIO }
COUNTY OF HAMILTON } ss.

170

I, GREGORY HARTMANN Clerk of the Common Pleas Court,
the same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that

DIANE M. LANG Esq., whose name is subscribed to the attached certificate was at
the time a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn, and at the time of taking said acknowledgement,
proof or affidavit, was residing in said county, and was, as such, an officer of said state, duly authorized by
the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgement
of deeds and other instruments in writing to be recorded in said state, and that full faith and credit are and
ought to be given to his official acts; and I further certify that I am well acquainted with his handwriting, and
very believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature. I further certify that the
filing of the impression of the notary seal is not required in this state.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my
official seal this 28TH day of SEPTEMBER, 20 06

 **GREGORY HARTMANN**
Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio

Co-B
nn178 /x1

9605M2/SK

I, Diane M. Lang, a Notary Public in and for the State of Ohio, do certify that I have carefully compared with the original documents the attached copies thereof. They are complete, full, true and exact copies of the original documents they purport to reproduce.

UNITED STATES OF AMERICA }
STATE OF OHIO) SS
COUNTY OF HAMILTON }

September 27, 2006



Diane M. Lang
DIANE M. LANG
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DECEMBER 14, 2009

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled **TRI-SUBSTITUTED UREAS AS CYTOKINE INHIBITORS**, Attorney's Docket No. 9805P and filed in the United States Patent Office as Number 60/564,745, on April 22, 2004 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Todd Andrew Brugel of 7987 Green View Ct., West Chester, OH 45069;
 Jennifer Anne Townes of 2898 Erin Ct., Loveland, OH 45140;
 Michael Philip Clark of 8941 Galecrest Drive, Maineville, OH 45039;
 Mark (NMN) Sabat of 9791 Hayfield Ct., Loveland, OH 45140;
 Adam (NMN) Golebiowski of 10263 Fawncrest Ct., Loveland, OH 45140;
 Blawanath (NMN) De of 11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, OH 45241;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela and P&G-Cirol, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number 60/564,745 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of the first-filed of said patent application(s).

Todd Andrew Brugel
 Todd Andrew Brugel

4/23/04
 Date

State of Ohio

County of Warren

} ss
 }

On this 23rd day of April, 2004, before me personally appeared Todd Andrew Brugel, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
 Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER
 NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
 MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

173

Jennifer Anne Townes
Jennifer Anne Townes

4-23-04
Date

State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 23rd day of April, 2004, before me personally appeared Jennifer Anne Townes, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Linda Ruth Schroer
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

Michael Philip Clark
Michael Philip Clark

4-23-04
Date

State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 23rd day of April, 2004, before me personally appeared Michael Philip Clark, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness
Linda Ruth Schroer
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

Mark (NMN) Sabat
Mark (NMN) Sabat

4-23-04
Date

State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 23rd day of April, 2004, before me personally appeared Mark (NMN) Sabat, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda R. Schroer
Notary Public/Witness
Linda Ruth Schroer
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

Adam (NMN) Golebiowski
Adam (NMN) Golebiowski

4/23/04
Date

State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 23rd day of April, 2004, before me personally appeared Adam (NMN) Golebiowski, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004
Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

124

Biswanath De
Biswanath (NMN) De

5/5/04
Date

State of Ohio

County of Warren

} 38

On this 5th day of May, 2004, before me personally appeared Biswanath (NMN) De, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 16, 2004

REVISED: October 9, 2003

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled TRI-SUBSTITUTED UREAS AS CYTOKINE INHIBITORS, Attorney's Docket No. 9805M2 and filed in the U.S. Patent Office as Number Att/US 2005/013869 on April 21, 2005 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Todd Andrew Brugel of 7987 Green View Ct., West Chester, OH 45069;
Jennifer Anne Townes of 2898 Erin Ct., Loveland, OH 45140;
Michael Philip Clark of 8941 Galecrest Drive, Maineville, OH 45039;
Mark (NMN) Sabat of 9791 Hayfield Ct., Loveland, OH 45140;
Adam (NMN) Golebiowski of 10263 Fawncrest Ct., Loveland, OH 45140;
Blawanath (NMN) De of 11289 Cornell Woods Drive, Cincinnati, OH 45241;
Stephen Matthew Berberich of 48 Wright Ct, Alexandria, KY 41001
Gregory Kent Bosch of 7423 Wethersfield Dr., West Chester, OH 45069

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela and P&G-Cirol, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number _____ (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of the first-filed of said patent application(s).

Todd Andrew Brugel
Todd Andrew Brugel

4/20/2005
Date

State of Ohio }
County of Warren } ss

On this 20th day of April, 2005, before me personally appeared Todd Andrew Brugel, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



LINDA RUTH SCHROER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires
December 15, 2009

Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

Jennifer Anne Townes
Jennifer Anne Townes

4-20-2005

Date

State of Ohio

County of Warren

On this 20th day of April, 2005, before me personally appeared Jennifer Anne Townes, to me known to be the person named herein who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



LINDA RUTH SCHROER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires
December 15, 2009

Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

Michael Philip Clark
Michael Philip Clark

4-20-2005

Date

State of Ohio

County of Warren

On this 20th day of April, 2005, before me personally appeared Michael Philip Clark, to me known to be the person named herein who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



LINDA RUTH SCHROER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires
December 15, 2009

Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

Mark (NMN) Sabat
Mark (NMN) Sabat

4-20-2005

Date

State of Ohio

County of Warren

On this 20th day of April, 2005, before me personally appeared Mark (NMN) Sabat, to me known to be the person named herein who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



LINDA RUTH SCHROER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires
December 15, 2009

Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

Adam (NMN) Goleblowski
Adam (NMN) Goleblowski

4/20/05

Date

State of Ohio

County of Warren

On this 20th day of April, 2005, before me personally appeared Adam (NMN) Goleblowski, to me known to be the person named herein who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



LINDA RUTH SCHROER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires
December 15, 2009

Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

Biswanath De
Biswanath (NMN) De

4/20/05
Date

State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 20th day of April, 2005, before me personally appeared Biswanath (NMN) De, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



LINDA RUTH SCHROER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires
December 15, 2009

Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

Stephen Matthew Barberich
Stephen Matthew Barberich

4-20-05
Date

State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 20th day of April, 2005, before me personally appeared Stephen Matthew Barberich to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



LINDA RUTH SCHROER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires
December 15, 2009

Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

Gregory Kent Bosch
Gregory Kent Bosch

4-20-2005
Date

State of Ohio }
County of Warren } SS

On this 20th day of April, 2005, before me personally appeared Gregory Kent Bosch, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



LINDA RUTH SCHROER
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires
December 15, 2009

Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

23 OCT. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@slc.gov.co

www.slc.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

129

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 180

2020
Bogotá D.C.,

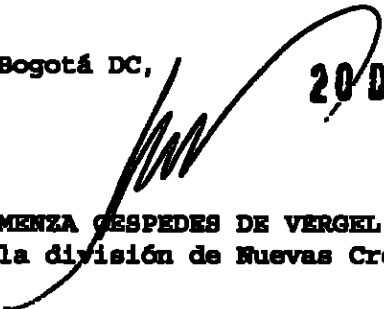
Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	6 107259
	Solicitud internacional	PCT/US2005/013869
	Fecha inicio fase nacional	22/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2225
	Folios	1

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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

20 DIC. 2006


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

aalvarado