



No. 11-058054-00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:10:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

PCT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-58054

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ANTAGONISTAS DE LA VIA HEDGEHOG DE FTALAZINA
DISUSTITUIDA.

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 11 de Mayo de 2011

P2011/000068

03-06-2011

Ni

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA


No. 11-058054-00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:10:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000068

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/061573 Fecha Octubre 22, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/062507 Fecha Junio 3, 2010

6

Título (54) ANTAGONISTAS DE LA VIA HEDGEHOG DE FTALAZINA
DISUSTITUIDA.

Clasificación Internacional (51) A61P 35/00; A61K 31/502; C07D 403/04.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 3, 2008

(31) Número de Solicitud

61/110.703

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Mayo de 2011

**ANEXOS**

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 08-110.817



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 del PCT.



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. Búsqueda Internacional

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**


Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2009/061573

Jolie Anne BASTIAN
Eli Lilly and Company
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Philip Arthur HIPSKIND
Eli Lilly and Company
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Daniel Jon SALL
Eli Lilly and Company
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Takako WILSON
Eli Lilly and Company
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: Japones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

4

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0044735
		Bogotá D.C., Mayo 10 de 2011 - 16:19:06

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157074481	10/05/2011	10.179.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNITARIO	VR. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			<u>\$571.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



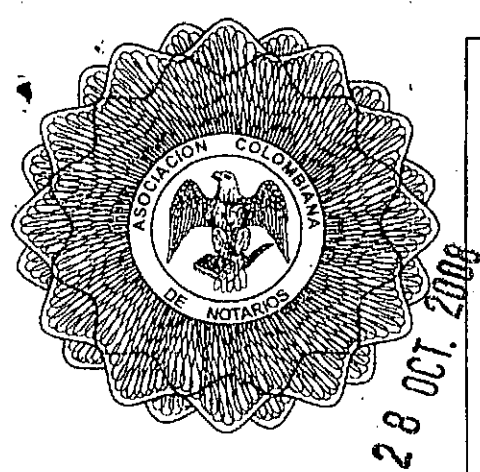
No. 11-058054- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:10:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 10 de 2011 - 16:19:08



ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7)
MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Veintiocho -- (28) días del mes de
Octubre -- -- del año dos mil ocho
(2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----
JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO
OLARTE GARCIA.-----
C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad
vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía
número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal
vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con
sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y
dijeron:-----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en
los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta
escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y
sus traducciones los cuales son del siguiente tenor:-----

PODER-----
El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly
Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003 -----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United Status of America.-----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE DE REPRESENTACION DE ELI LILLY
AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- -----

Todd Rokita Secretario de Estado-----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana-----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)



1. País: Estados Unidos de América-
este documento público -----
2. Ha sido firmado por: Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario
de la Corte del Circuito en y para el
condado Jonson -----
- 4 Lleva el sello del Secretario de la Corte
del Circuito en y para el estado de Indiana -----

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente.-----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax
(317) 233-3283-----

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario
Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en
7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256
Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis,
Indiana, Estados Unidos.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana.-----

Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación, Bogotá 28 de julio-2003.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

Todd Rokita	Secretario de Estado
Secretario de Estado de Indiana	Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana 6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8. No. A2003- 11279
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

Marlen Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

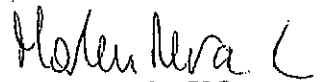
Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 20 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2005

City, Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

NOTARIA VERIFICÓ
17 de Julio de 2005



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

APOSTILLE

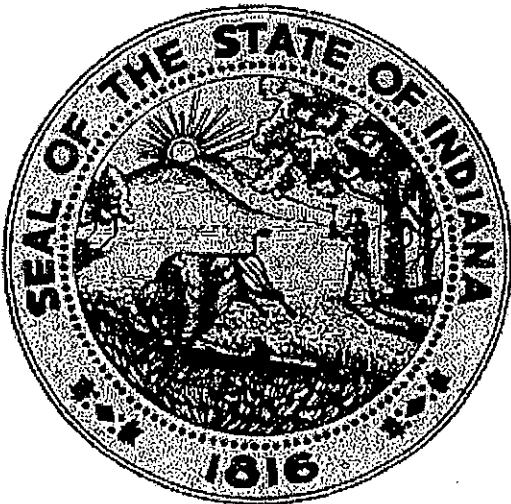
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second day of July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. *A2003- 11279*
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

17 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado
Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

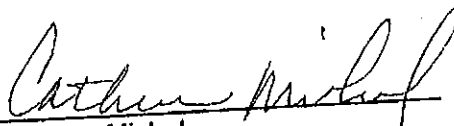
de

4. Que
con sede principal ubicada en

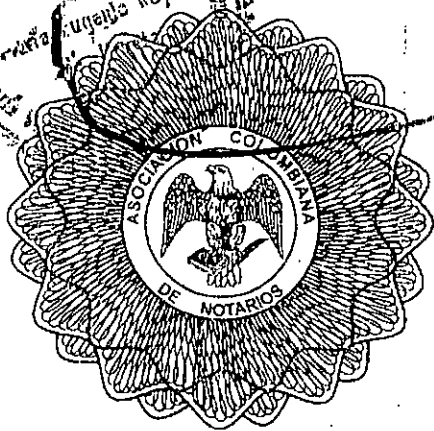
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

NOTARIO PUBLICO
MARIO EUGENIO ROJAS DE URUELA



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y
AUTORIZACION.- Leído el presente
instrumento por el (los) compareciente
(s) y advertido (s) sobre las
formalidades legales, lo aprueban y
firman conmigo y ante mí la(el)
Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y
WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

James Ian Raisbeck Llínas



JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTÁ

TEL: 601-7700

Carlos Reinaldo Olarte Garcia



CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 BOGOTÁ.

TEL: 601-7700

Maria Eugenia Rojas de Urut

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUT

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTÁ

redb.



Es fiel y Segunda (2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 1-227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Señ (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C. a 28 OCT 2008
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá



ESPACIO EN BLANCO

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 61/110,703 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from BASTIAN, Jolie, Anne to ELI LILLY AND COMPANY, dated 02 March 2009 (02.03.2009)
VIII-3-1(i v)		an assignment from HIPSKIND, Philip, Arthur to ELI LILLY AND COMPANY, dated 02 March 2009 (02.03.2009)
VIII-3-1(i v)		an assignment from SALL, Daniel, Jon to ELI LILLY AND COMPANY, dated 02 March 2009 (02.03.2009)
VIII-3-1(i v)		an assignment from WILSON, Takako to ELI LILLY AND COMPANY, dated 02 March 2009 (02.03.2009)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, BASTIAN, Jolie, Anne
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, HIPSKIND, Philip, Arthur
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, SALL, Daniel, Jon
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, WILSON, Takako

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 June 2010 (03.06.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/062507 A1

- (51) International Patent Classification:
A61P 35/00 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/061573
- (22) International Filing Date:
22 October 2009 (22.10.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/110,703 3 November 2008 (03.11.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BASTIAN, Jolie, Anne [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). HIPSKIND, Phillip, Arthur [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). SALL, Daniel, Jon [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). WILSON, Takako [JP/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).
- (74) Agents: CLEVELAND, John, A., Jr. et al.; Eli Lilly and Company, Patent Division, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

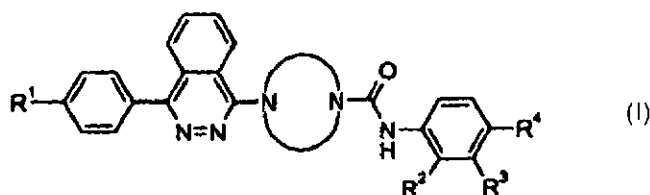
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: DISUBSTITUTED PHTHALAZINE HEDGEHOG PATHWAY ANTAGONISTS



(57) Abstract: The present invention provides novel 1,4-disubstituted phthalazine hedgehog pathway antagonists useful in the treatment of cancer.

WO 2010/062507 A1

-1-

DISUBSTITUTED PHTHALAZINE HEDGEHOG PATHWAY ANTAGONISTS

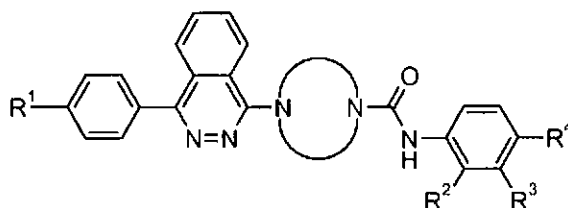
The present invention relates to Hedgehog pathway antagonists and, more specifically, to novel 1,4-disubstituted phthalazines and therapeutic use thereof. The Hedgehog (Hh) signaling pathway plays an important role in embryonic pattern formation and adult tissue maintenance by directing cell differentiation and proliferation. The Hedgehog (Hh) protein family, which includes Sonic Hedgehog (Shh), Indian Hedgehog (Ihh), and Desert Hedgehog (Dhh) are secreted glycoproteins that undergo post-translational modifications, including autocatalytic cleavage and coupling of cholesterol to the amino-terminal peptide to form the fragment that possesses signaling activity. Hh binds to the twelve-pass transmembrane protein Ptch (Ptch1 and Ptch2), thereby alleviating Ptch-mediated suppression of Smoothened (Smo). Smo activation triggers a series of intracellular events culminating in the stabilization of the Gli transcription factors (Gli1, Gli2, and Gli3) and the expression of Gli-dependent genes that are responsible for cell proliferation, cell survival, angiogenesis and invasion.

Hh signaling has recently attracted considerable interest based on the discovery that aberrant activation of Shh signaling leads to the formation of various tumors, e.g., pancreatic cancer, medulloblastoma, basal cell carcinoma, small cell lung cancer, and prostate cancer. Several Hh antagonists have been reported in the art, such as the steroidal alkaloid compound IP-609; the aminoproline compound CUR61414; and the 2,4-disubstituted thiazole compound JK18. WO2005033288 discloses certain 1,4-disubstituted phthalazine compounds asserted to be hedgehog antagonists. Similarly, WO2008110611 discloses certain 1,4 disubstituted phthalazine compounds related to the diagnosis and treatment of pathologies related to the hedgehog pathway.

There still exists a need for potent hedgehog pathway inhibitors, particularly those having desirable pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicology profiles. The present invention provides novel 1,4-disubstituted phthalazines that are potent antagonists of this pathway.

-2-

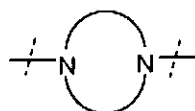
The present invention provides a compound of Formula I:



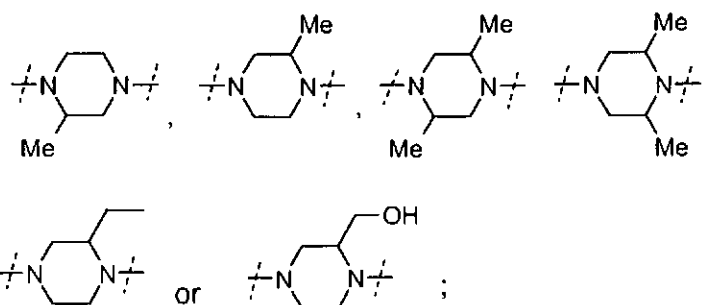
Formula I

wherein,

- 5 R^1 is hydrogen, fluoro, cyano, trifluoromethyl or methoxy;
 R^2 is hydrogen, fluoro or trifluoromethyl;
 R^3 is hydrogen or chloro, provided that at least one of R^2 and R^3 is hydrogen;
 R^4 is chloro, fluoro, cyano, trifluoromethyl, methoxy, difluoromethoxy or
 trifluoromethoxy;



- 10 represents a substituted piperazine-1,4-diyl selected from the
 group consisting of



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 15 In the piperazine ring structures above it will be understood that the left side of the
 piperazine ring, as drawn, is linked to the bicyclic phthalazine and the right side of the
 piperazine ring is linked to the carbonyl.

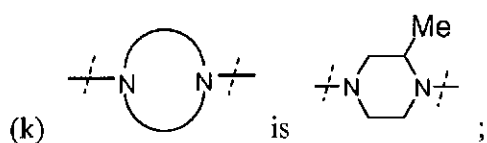
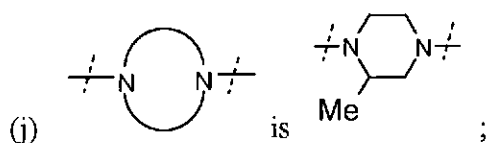
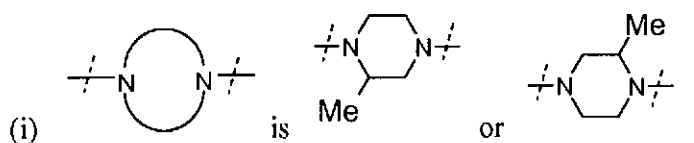
- It will be understood by the skilled artisan that the compounds of the present
 invention comprise a tertiary amine moiety and are capable of reaction with a number of
 inorganic and organic acids to form pharmaceutically acceptable acid addition salts. Such
 pharmaceutically acceptable acid addition salts and common methodology for preparing
 20

-3-

them are well known in the art. See, e.g., P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 66, No. 1, January 1977.

5 Specific embodiments of the invention include compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

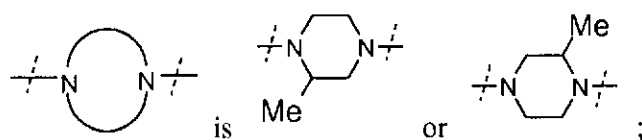
- (a) R¹ is hydrogen, fluoro or cyano;
- (b) R¹ is fluoro;
- (c) R² is hydrogen or fluoro;
- 10 (d) R² is hydrogen;
- (e) R³ is hydrogen;
- (f) R⁴ is fluoro, chloro, cyano, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl;
- (g) R⁴ is fluoro or cyano;
- 15 (h) R⁴ is fluoro;

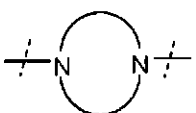


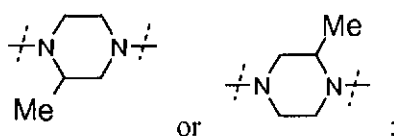
- (l) R¹ is hydrogen, fluoro or cyano; and R² is hydrogen or fluoro;
- 20 (m) R¹ is hydrogen, fluoro or cyano; and R² is hydrogen;
- (n) R¹ is fluoro; and R² is hydrogen or fluoro;
- (o) R¹ is fluoro; and R² is hydrogen;
- (p) R¹ is hydrogen, fluoro or cyano; R² is hydrogen or fluoro; and R⁴ is fluoro, chloro, cyano, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl;

-4-

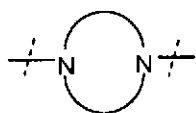
- (q) R^1 is hydrogen, fluoro or cyano; R^2 is hydrogen; and R^4 is fluoro, chloro, cyano, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl;
- (r) R^1 is fluoro; R^2 is hydrogen or fluoro; and R^4 is fluoro, chloro, cyano, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl;
- 5 (s) R^1 is fluoro; R^2 is hydrogen; and R^4 is fluoro, chloro, cyano, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl;
- (t) R^1 is hydrogen, fluoro or cyano; R^2 is hydrogen or fluoro; R^3 is hydrogen; and R^4 is fluoro, chloro, cyano, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl;
- 10 (u) R^1 is hydrogen, fluoro or cyano; R^2 is hydrogen; R^3 is hydrogen; and R^4 is fluoro, chloro, cyano, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl;
- (v) R^1 is fluoro; R^2 is hydrogen or fluoro; R^3 is hydrogen; and R^4 is fluoro, chloro, cyano, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl; and
- 15 (w) R^1 is fluoro; R^2 is hydrogen; R^3 is hydrogen; and R^4 is fluoro, chloro, cyano, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl;
- (x) R^1 is fluoro; R^2 is hydrogen; R^3 is hydrogen; and R^4 is fluoro;
- (y) R^1 is hydrogen, fluoro or cyano; R^2 is hydrogen or fluoro; and

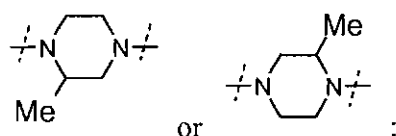


- 20 (z) R^1 is hydrogen, fluoro or cyano; R^2 is hydrogen; and  is

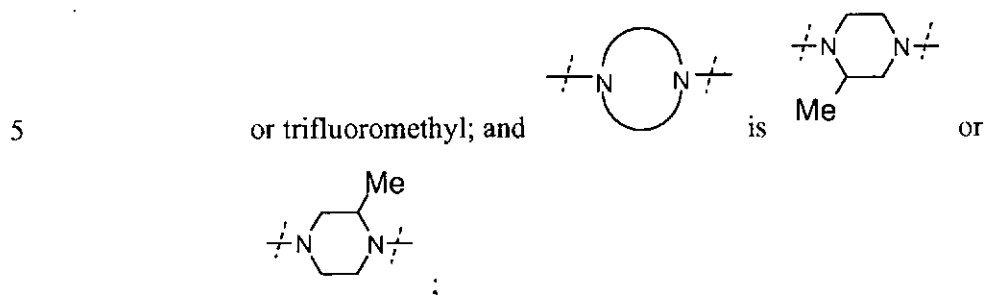


-5-

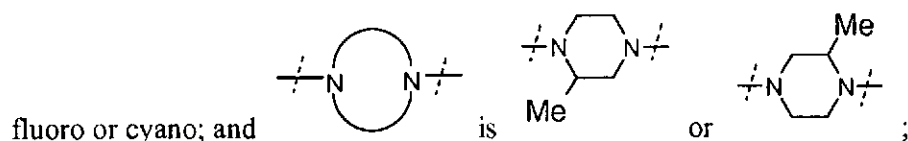
(z) R^1 is fluoro; R^2 is hydrogen or fluoro; and  is



(aa) R^1 is hydrogen, fluoro or cyano; R^2 is hydrogen or fluoro; R^3 is hydrogen; R^4 is fluoro, chloro, cyano, trifluoromethoxy, difluoromethoxy



(bb) R^1 is hydrogen, fluoro or cyano; R^2 is hydrogen; R^3 is hydrogen; R^4 is



10 The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable excipient, carrier or diluent.

The compounds of the present invention are preferably formulated as pharmaceutical compositions administered by a variety of routes. Preferably, such compositions are for oral or intravenous administration. Such pharmaceutical compositions and processes for preparing them are well known in the art. *See, e.g.,* REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, *et al.*, eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995).

20 The present invention also provides a method of treating brain cancer, basal cell carcinoma, esophagus cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, biliary tract cancer, prostate cancer, breast cancer, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, B-cell

lymphoma, multiple myeloma, ovarian cancer, colorectal cancer, liver cancer, kidney cancer or melanoma in a patient comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 It will be understood that the amount of the compound actually administered will be determined by a physician under the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound or compounds administered, the age, weight, and response of the individual patient, and the severity of the patient's symptoms. Dosages per day normally fall within the range of about 0.1 to
10 about 5 mg/kg of body weight. In some instances dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed. Therefore, the above dosage range is not intended to limit the scope of the invention in any way. This invention also provides a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

15 Additionally, this invention provides use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for treating cancer. In particular, the cancer is selected from the group consisting of brain cancer, basal cell carcinoma, esophagus cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, biliary tract cancer, prostate cancer, breast cancer, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer,
20 B-cell lymphoma, multiple myeloma, ovarian cancer, colorectal cancer, liver cancer, kidney cancer and melanoma.

 Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active ingredient for treating brain cancer, basal cell carcinoma, esophagus cancer, gastric
25 cancer, pancreatic cancer, biliary tract cancer, prostate cancer, breast cancer, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, B-cell lymphoma, multiple myeloma, ovarian cancer, colorectal cancer, liver cancer, kidney cancer or melanoma.

 The compounds of Formula I, or salts thereof, may be prepared by a variety of procedures known in the art, as well as those described in the Schemes, Preparations, and
30 Examples below. The specific synthetic steps for each of the routes described may be

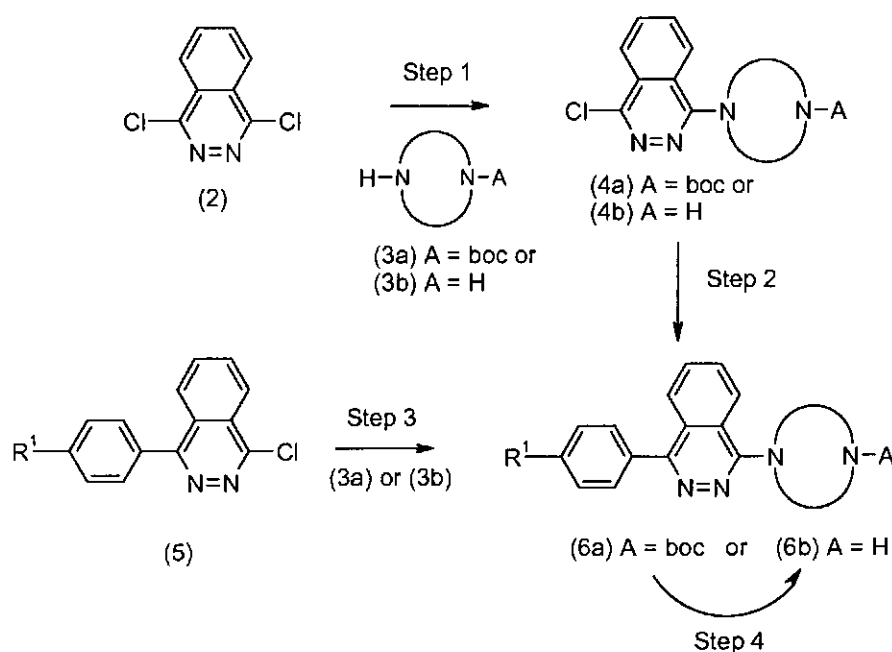
-7-

combined in different ways, or in conjunction with steps from different schemes, to prepare compounds of Formula I, or salts thereof.

The substituents, unless otherwise indicated, are as previously defined. The reagents and starting materials are generally readily available to one of ordinary skill in the art. Others may be made by standard techniques of organic and heterocyclic chemistry, techniques which are analogous to the syntheses of known structurally-similar compounds, and the procedures described in the Preparations and Examples which follow including any novel procedures.

As used herein, the following terms have the meanings indicated: "Et₂O" refers to diethyl ether; "DMF" refers to dimethylformamide; "DMSO" refers to dimethylsulfoxide; "EtOAc" refers to ethyl acetate; "THF" refers to tetrahydrofuran; "MeOH" refers to methanol; "MTBE" refers to methyl-*tert*-butyl ether; "boc" or "t-boc" refers to *tert*-butoxycarbonyl; "SCX" refers to strong cation exchange; and "IC₅₀" refers to the concentration of an agent that produces 50% of the maximal inhibitory response possible for that agent.

Scheme 1



A compound of Formula (6b) can be prepared in accordance with reactions as depicted in Scheme 1.

-8-

In Scheme 1, Step 1, 1,4-dichlorophthalazine (2) can be reacted with a substituted piperazine (3a) or (3b) in a nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) to provide a piperazinyl phthalazine of formula (4a) or (4b). The reaction takes place in a dipolar aprotic solvent such as DMSO or DMF with an appropriate base such as triethylamine, diisopropylethylamine, or potassium carbonate. The mixture is heated at about 70-150 °C. The skilled artisan will recognize that in some instances it will be advantageous to use a protecting group such as a *t*-boc group in a piperazine of formula (3a) allowing protection of the less hindered nitrogen atom, as in (*S*)-*tert*-butyl-3-methylpiperazine-1-carboxylate. Conversely, when reaction takes place at the less hindered nitrogen it may be possible to use unprotected piperazines such as *cis*-2,6-dimethylpiperazine or piperazin-2-yl-methanol. Neither is protection required when using 2,5-dimethylpiperazine.

In Step 2, the phthalazinyl chloride of formula (4) is reacted with a phenylboronic acid under Suzuki cross-coupling conditions. The skilled artisan will recognize that there are a variety of conditions useful for facilitating such cross-coupling reactions. The reaction conditions make use of a suitable solvent such as dioxane or dioxane/water. The reaction is accomplished in the presence of a base such as cesium carbonate or cesium fluoride. The reaction takes place in the presence of a palladium catalyst such as *bis*(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphine) dichloropalladium(II), (1,1'-*bis*(diphenylphosphino)ferrocene)palladium(II) chloride, or (SP-4-1)-*bis*[*bis*(1,1-dimethylethyl)(4-methoxyphenyl)phosphine-κP]dichloro-palladium (prepared according to the synthesis of catalyst D in *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5104-5112) under an inert atmosphere at a temperature of about 80-110 °C to give a phenyl piperazinyl phthalazine of formula (6a) or (6b).

Alternatively, in Step 3, a phenyl phthalazinyl chloride of formula (5) is reacted with a piperazine of formula (3a) or (3b) in a nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) similar to that described in Step 1, above.

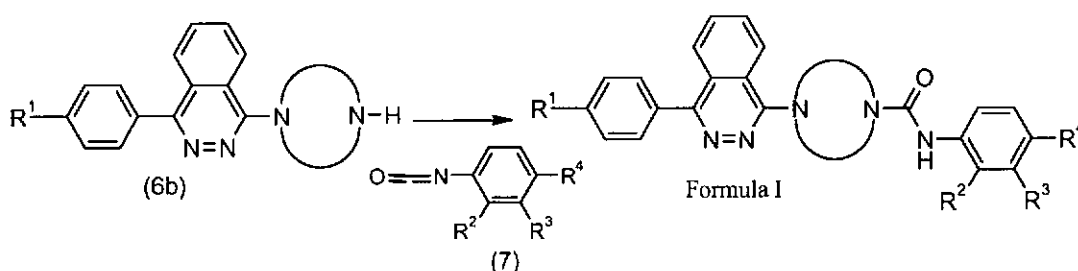
In Scheme 1, Step 4, amine functionality, such as that present in the phenyl piperazinyl phthalazine of formula (6a), can be deprotected to (6b) and further reacted to give compounds of the invention. Methods for removing nitrogen protecting groups are well known in the art (see, e.g., Greene and Wuts, Protective Groups in Organic

-9-

Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons, New York, (1999)). For example, boc deprotection of the phenyl piperazinyl phthalazine of formula (6) can be accomplished under acidic conditions, such as with hydrogen chloride. The resulting HCl salt can be transformed to the free amine using an SCX column or an inorganic base such as sodium bicarbonate.

It will be appreciated by the skilled artisan that compounds of formula (5) in Scheme 1 are commercially available or can be readily prepared by methods similar to those described herein or by using procedures that are established in the art. For example, a 2-phenylcarbonyl benzoic acid, generated from a Grignard reaction of a phenyl magnesium bromide with phthalic anhydride, can be cyclized with hydrazine to give a 4-phenyl-2H-phthalazin-1-one. Subsequent treatment with phosphorous oxychloride provides the 1-chloro-4-phenyl-phthalazine of formula (5). Alternatively, 1,4-dichlorophthalazine can be reacted with a phenyl boronic acid in a Suzuki cross-coupling reaction to give the corresponding 1-chloro-4-phenyl-phthalazine of formula (5).

Scheme 2



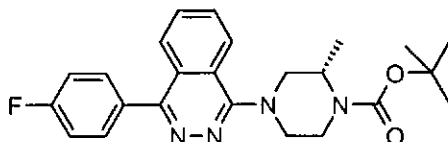
In Scheme 2, the deprotected piperazinyl phthalazine of formula (6b) can be acylated using a substituted phenyl isocyanate in an inert solvent such as dichloromethane to give a urea of Formula (I).

The following Preparations and Examples are provided to illustrate the invention in further detail and represent typical synthesis of the compounds of Formula (I). The names of the compounds of the present invention are generally provided by ChemDraw Ultra® 10.0.

Preparation 1

-10-

(*S*)-*tert*-Butyl 4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate



Heat a mixture of 1-chloro-4-(4-fluorophenyl)phthalazine (5.0 g, 19.3 mmol), (*S*)-*tert*-butyl 2-methylpiperazine-1-carboxylate (5.03 g, 25.1 mmol) and triethylamine (8.1 mL, 59.0 mmol) in DMSO (97 mL) at 115 °C for 3 d. Pour the reaction mixture into water, rinsing with CH₂Cl₂. Extract with Et₂O. Wash the organic layer with water (2 ×), then dry over Na₂SO₄ and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash silica gel chromatography (gradient of 0 to 20% EtOAc in CH₂Cl₂) to provide the title compound as a pale yellow foam (7.05 g, 84%). ES/MS *m/z* 423.2 (M+1).

Alternate procedure:

Add (*S*)-*tert*-butyl 2-methylpiperazine-1-carboxylate (276 g, 1.38 mol) to a slurry of 1-chloro-4-(4-fluorophenyl)phthalazine (275 g, 1.06 mol) and diisopropylethylamine (346 mL, 1.99 mol) in DMSO (2.56 L) at 25 °C. Heat the mixture to 102 °C for 9 h. Cool the reaction to 25 °C and stir for 48 h. Add the mixture to EtOAc (2.5 L) and water (3.5 L). Extract the aqueous phase with ethyl acetate (2 × 2.0 L). Combine the organic layers, wash with water (2.5 L) and concentrate to a brown foam. Dissolve the foam in acetonitrile (1.0 L) and cool to 1 °C for 30 min. Filter the precipitate to obtain a tan solid. Concentrate the mother liquor and slurry the residue in acetonitrile (500 mL) for 30 min. Filter the mixture to obtain a tan solid. Combine the solid precipitates and dry in a vacuum oven (14 torr, 25 °C) for 25 h to obtain the title compound as a tan solid (435 g, 96%). ES/MS *m/z* 423.0 (M+1).

Prepare the piperazinyphthalazines in the table below by essentially following the procedure described in Preparation 1, using 1.5 eq of the appropriately substituted piperazine and 3-5 eq of triethylamine at a temperature of 115 to 150 °C for 3 to 6 days.

Prep. No.	Chemical name	Structure	LC-ES/MS <i>m/z</i>
-----------	---------------	-----------	---------------------

2	(S)-tert-Butyl 4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxylate		423.2 (M+1)
3	(R)-tert-Butyl 4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate		423.2 (M+1)
4*	(R)-tert-Butyl 4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxylate		423.2 (M+1)
5	tert-Butyl 4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate		423.0 (M+1)
6	tert-Butyl 4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxylate		423.0 (M+1)

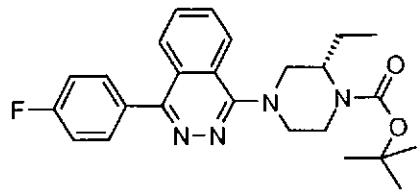
*Use DMF as solvent.

Alternate procedure for Preparation 2:

Add 1-chloro-4-(4-fluorophenyl)phthalazine (200 g, 773 mmol) to a solution of
5 (S)-tert-butyl 3-methylpiperazine-1-carboxylate (232 g, 1.16 mol), diisopropylethylamine (674 mL, 28.1 mol), and DMSO (2.0 L). Heat the mixture to 120 °C for 60 h. Cool the mixture to 25 °C, pour into ice water (3.0 L) and filter. Collect the solids, dissolve in CH₂Cl₂ (2.0 L), and extract with water (2.0 L). Concentrate the organic phase and add to
10 a silica plug (3.0 kg silica) eluting with 3% THF in CH₂Cl₂ to yield the title compound as a yellow foam (126 g, 38%). ES/MS m/z 423.0 (M+1).

Preparation 7

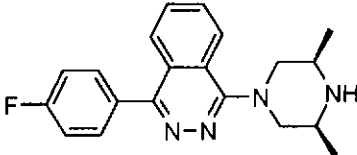
(S)-tert-Butyl 2-ethyl-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxylate



-12-

Heat a mixture of 1-chloro-4-(4-fluorophenyl)phthalazine (5.02 g, 19.4 mmol), (S)-tert-butyl 2-ethylpiperazine-1-carboxylate (5.00 g, 23.3 mmol) and K₂CO₃ (5.38 g, 38.9 mmol) in DMSO (75 mL) at 120 °C for 1 d. Pour the reaction mixture into water, rinsing with EtOAc. Extract with EtOAc. Wash the organic layer with water (2 ×), then
5 brine, dry over Na₂SO₄, and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash silica gel chromatography (gradient of 20 to 80% EtOAc in hexanes) to provide the title compound (5.11 g, 60%). ES/MS m/z 437.2 (M+1).

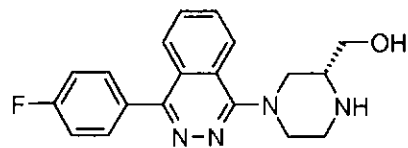
Prepare the piperazinyolphthalazine in the table below by essentially following the procedure described in Preparation 7, using *cis*-2,6-dimethylpiperazine.

Prep. No.	Chemical name	Structure	ES/MS m/z
8	1-(<i>cis</i> -3,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-4-(4-fluorophenyl)phthalazine		337.2 (M+1)

10

Preparation 9

(R)-(4-(4-(4-Fluorophenyl)phthalazin-1-yl)piperazin-2-yl)methanol



Dissolve 1-chloro-4-(4-fluorophenyl)phthalazine (0.1 g, 0.39 mmol), (R)-
15 piperazin-2-ylmethanol (0.07 g, 0.58 mmol) and diisopropylethylamine (0.34 mL, 1.93 mmol) in DMSO (1 mL). Stir the reaction at 120 °C for 64 h. Purify the reaction mixture by flash silica gel chromatography (0-10% 2 M ammonia/MeOH in CH₂Cl₂) to yield the title compound as a brown solid (0.11 g, 84%). ES/MS m/z 339.0 (M+1).

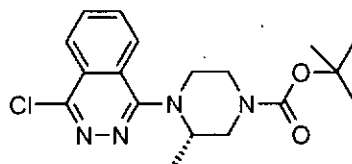
20 Prepare the piperazinyolphthalazines in the table below by essentially following the procedure described in Preparation 9, using the appropriately substituted piperazine.

-13-

Prep. No.	Chemical name	Structure	ES/MS m/z
10	(S)-(4-(4-(4-Fluorophenyl)phthalazin-1-yl)piperazin-2-yl)methanol		339.0 (M+1)
11	1-((2S,5S)-2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-4-(4-fluorophenyl)phthalazine		337.0 (M+1)
12	1-(cis-2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-4-(4-fluorophenyl)phthalazine (racemic mixture)		337.0 (M+1)
13	1-(trans-2,5-Dimethylpiperazin-1-yl)-4-(4-fluorophenyl)phthalazine (racemic mixture)		337.0 (M+1)

Preparation 14

(S)-tert-Butyl 4-(4-chlorophthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxylate

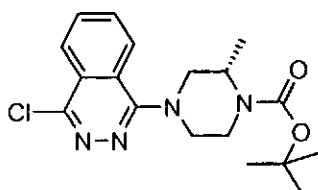


-14-

Heat a mixture of 1,4-dichlorophthalazine (10.0 g, 50.2 mmol), (*S*)-*tert*-butyl 3-methylpiperazine-1-carboxylate (15.1 g, 75.4 mmol) and triethylamine (21.0 mL, 150.7 mmol) in DMSO (200 mL) at 120 °C for 2 d. Pour the reaction mixture into water, rinsing with CH₂Cl₂. Extract with Et₂O. Wash the organic layer with water (2 ×), dry over Na₂SO₄, and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash silica gel chromatography (gradient of 0 to 20% EtOAc in CH₂Cl₂) to provide the title compound as a pale yellow solid (6.0 g, 33%). ES/MS *m/z* (³⁵Cl) 363.0 (M+1).

Preparation 15

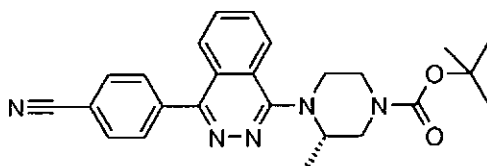
(*S*)-*tert*-Butyl 4-(4-chlorophthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate



Heat a mixture of 1,4-dichlorophthalazine (7.80 g, 39.2 mmol), (*S*)-*tert*-butyl 2-methylpiperazine-1-carboxylate (4.98 g, 24.9 mmol) and triethylamine (10.3 mL, 73.9 mmol) in DMSO (110 mL) at 80 °C for 18 h. Pour the reaction mixture into water, rinsing with EtOAc. Extract with EtOAc. Wash the organic layer with water (2 ×) and brine, and dry over Na₂SO₄, and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash silica gel chromatography (gradient of 20% to 80% EtOAc in hexanes) to provide the title compound (4.13 g, 46%). ES/MS *m/z* (³⁵Cl) 363.0 (M+1).

Preparation 16

(*S*)-*tert*-Butyl 4-(4-(4-cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxylate



Heat a mixture of (*S*)-*tert*-butyl 4-(4-chlorophthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxylate (4.0 g, 11.0 mmol), 4-cyanophenylboronic acid (2.43 g, 16.5 mmol), cesium carbonate (14.4 g, 44.1 mmol), and (SP-4-1)-bis[bis(1,1-dimethylethyl)(4-

-15-

methoxyphenyl)phosphine-κP]dichloro-palladium (*J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5104-5112)

(75.4 mg, 0.11 mmol) in 1,4-dioxane (80 mL) and water (20 mL) at 90 °C overnight.

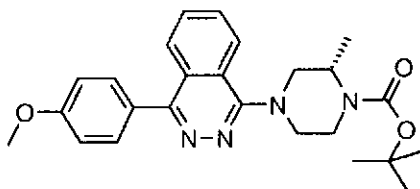
Partition the reaction mixture between water and CH₂Cl₂. Extract the aqueous layer with CH₂Cl₂. Dry the combined organic layer over Na₂SO₄ and concentrate under reduced

- 5 pressure. Purify the resulting residue by flash silica gel chromatography (gradient of 0 to 20% EtOAc in CH₂Cl₂) to provide the title compound as a light orange foam (4.46 g, 94%). ES/MS *m/z* 430.2 (*M*+1).

- 10 Prepare the piperazinyolphthalazines in the table below by essentially following the procedure described in Preparation 16, using the appropriate 4-chlorophthalazine and boronic acid. Degas Preparations 19-20 prior to adding bis(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphine) dichloropalladium(II) as the catalyst, and heat the resulting mixtures at 90 °C for 72 h.

Prep. No.	Chemical name	Structure	LC-ES/MS <i>m/z</i>
17	(<i>S</i>)- <i>tert</i> -Butyl 3-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxylate		405.2 (<i>M</i> +1)
18	(<i>S</i>)- <i>tert</i> -Butyl 4-(4-(4-cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate		430.2 (<i>M</i> +1)
19	(<i>S</i>)- <i>tert</i> -Butyl 2-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxylate		405.2 (<i>M</i> +1)
20	(<i>S</i>)- <i>tert</i> -Butyl 2-methyl-4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxylate		473.2 (<i>M</i> +1)

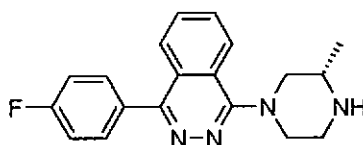
-16-

Preparation 21*(S)*-*tert*-Butyl 4-(4-(4-methoxyphenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate

Treat a degassed mixture of *(S)*-*tert*-butyl 4-(4-chlorophthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate (0.81 g, 2.23 mmol), 4-methoxybenzeneboronic acid (1.07 g, 7.05 mmol) and cesium fluoride (1.05 g, 6.94 mmol) in 1,4-dioxane (30 mL) with (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)palladium(II) chloride (0.27 g, 0.33 mmol). Heat the resulting mixture at 95 °C overnight. Partition the reaction mixture between water and EtOAc. Extract the aqueous layer with EtOAc. Wash the organic portion with water and brine, dry over Na₂SO₄, and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash silica gel chromatography (gradient of 15 to 70% EtOAc in hexanes) to provide the title compound (0.94 g, 96%). ES/MS *m/z* 435.2 (*M*+1).

Preparation 22

(S)-1-(4-Fluorophenyl)-4-(3-methylpiperazin-1-yl)phthalazine



Treat a solution of *(S)*-*tert*-butyl 4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate (7.05 g, 16.2 mmol) in 1,4-dioxane (50 mL) with 4 M HCl in 1,4-dioxane (25 mL). Add MeOH to dissolve the resultant precipitate and stir for 2 h at ambient temperature. Concentrate the reaction mixture under reduced pressure. Dissolve residue in MeOH and pour onto a 50 g Varian® SCX column. Rinse with MeOH and CH₂Cl₂, then elute the product with 1:1 CH₂Cl₂: 2 M ammonia in MeOH. Concentrate the eluent under reduced pressure to provide the title compound as a pale yellow foam (4.83 g, 93%). ES/MS *m/z* 323.2 (*M*+1).

Alternate procedure for Preparation 22:

-17-

Cool methanol (2.82 L) to 0 °C via a 1:1 acetone/water bath with dry ice, and add acetyl chloride (142 mL, 2.0 mol) dropwise over a period of 30 min, maintaining the temperature below 15 °C during the addition. Stir the mixture for 15 min. Add (*S*)-*tert*-butyl 4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate (282 g, 667 mmol) in one portion. Stir the mixture for 12 h at 25 °C. Concentrate, and dissolve the residue in water (3.0 L). Add solid NaHCO₃ until the pH is 7. Extract the product with CH₂Cl₂ (2 × 2.0 L), combine the organic layers, and concentrate to give the title compound as a brown crushable foam in quantitative yield (236 g, >100%). ES/MS *m/z* 323.0 (M+1).

10 Prepare the piperazinyphthalazines in the table below by essentially following the procedure described in Preparation 22, using the appropriate boc-protected piperazinyphthalazine with reaction times from 2 h to overnight. For Preparations 30-34 use MeOH as solvent.

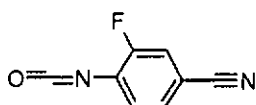
Prep. No.	Chemical name	Structure	LC-ES/MS <i>m/z</i>
23	(<i>S</i>)-1-(4-Fluorophenyl)-4-(2-methylpiperazin-1-yl)phthalazine		323.2 (M+1)
24	(<i>R</i>)-1-(4-Fluorophenyl)-4-(3-methylpiperazin-1-yl)phthalazine		323.2 (M+1)
25	(<i>R</i>)-1-(4-Fluorophenyl)-4-(2-methylpiperazin-1-yl)phthalazine		323.2 (M+1)
26	(±)-1-(4-Fluorophenyl)-4-(3-methylpiperazin-1-yl)phthalazine		323.0 (M+1)
27	(±)-1-(4-Fluorophenyl)-4-(2-methylpiperazin-1-yl)phthalazine		323.0 (M+1)
28	(<i>S</i>)-1-(2-Methylpiperazin-1-yl)-4-phenylphthalazine		305.2 (M+1)

-18-

29	(S)-4-(4-(2-Methylpiperazin-1-yl)phthalazin-1-yl)benzonitrile		330.2 (M+1)
30	(S)-1-(3-Ethylpiperazin-1-yl)-4-(4-fluorophenyl)phthalazine		337.2 (M+1)
31	(S)-1-(3-Methylpiperazin-1-yl)-4-phenylphthalazine		305.2 (M+1)
32	(S)-1-(3-Methylpiperazin-1-yl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phthalazine		373.2 (M+1)
33	(S)-4-(4-(3-Methylpiperazin-1-yl)phthalazin-1-yl)benzonitrile		330.2 (M+1)
34	(S)-1-(4-Methoxyphenyl)-4-(3-methylpiperazin-1-yl)phthalazine		335.2 (M+1)

Preparation 35

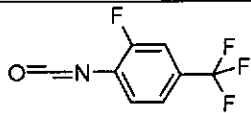
3-Fluoro-4-isocyanatobenzonitrile



- 5 Cool a solution of triphosgene (1.09 g, 3.67 mmol) in toluene (20 mL) in an ice-water bath. Treat with a solution of a 4-amino-3-fluorobenzonitrile (1.36 g, 10.0 mmol) and triethylamine (2.8 mL, 20.0 mmol) in toluene (30 mL) dropwise. Heat the resulting mixture at 70 °C for 5 h. Cool the reaction mixture to ambient temperature and filter off the solid. Concentrate the filtrate under reduced pressure to give a white solid (1.44 g, 84%) which is used without further purification. GC/MS m/z 162 (M^+).
- 10

-19-

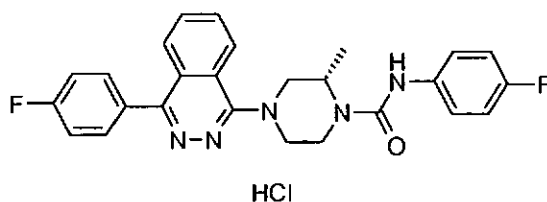
Prepare the known isocyanate in the table below from the appropriate aniline, by essentially following the procedure described in Preparation 35.

Prep. No.	Chemical name	Structure	GC/MS m/z
36	2-Fluoro-1-isocyanato-4-(trifluoromethyl)benzene		205 (M ⁺)

5

Example 1

(*S*)-*N*-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride



- 10 Treat a solution of (*S*)-1-(4-fluorophenyl)-4-(3-methylpiperazin-1-yl)phthalazine (1.0 g, 3.1 mmol) in CH₂Cl₂ (31 mL) with 1-fluoro-4-isocyanatobenzene (0.42 mL, 3.72 mmol). Stir for 3 d at ambient temperature. Concentrate the reaction mixture under reduced pressure. Triturate the residue with Et₂O and filter. Rinse the solid with pentane and then dry in a vacuum oven at 45 °C. Dissolve the solid in a mixture of CH₂Cl₂ and
- 15 MeOH and treat with 3 eq of 1 M HCl in Et₂O. Agitate the resulting mixture, concentrate under reduced pressure, and dry in a vacuum oven at 45 °C to yield the title hydrochloride salt as a yellow foam (1.5 g, 98%). ES/MS m/z 460.0 (M+1).

Alternate procedure for Example 1:

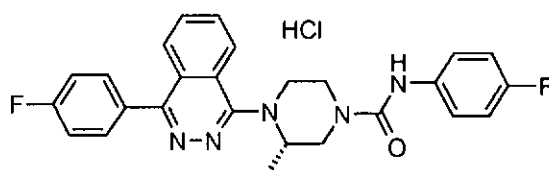
- 20 Add 1-fluoro-4-isocyanatobenzene (105 mL, 930 mmol) dropwise over 1 h to a solution of (*S*)-1-(4-fluorophenyl)-4-(3-methylpiperazin-1-yl)phthalazine (300 g, 930 mmol) in CH₂Cl₂ (4.5 L) at 25 °C. Stir the mixture for 25 min, and concentrate to a foam. Slurry the foam in MTBE (3.0 L), and wash the wet cake with MTBE (500 mL). Concentrate the mother liquor to an oil. Slurry the oil in ethyl acetate (2.0 L) to give a solid and filter. Combine the filtered solids, and dry to obtain the title compound as a tan

-20-

solid (344 g, 80%). Slurry the solid (327 g, 711 mmol) in isopropanol (3.27 L) at 42 °C and treat with 4 M HCl in 1,4-dioxane (177 mL, 711 mmol). Heat the resulting mixture to 60 °C for 30 min. Cool to 25 °C slowly over 2 h. Filter and wash the wet cake with isopropanol (200 mL) and heptane (200 mL). Dry the cake in a vacuum oven (12 torr, 35 °C, 2 h) to obtain the title compound as a pale yellow solid (308 g, 87%). ES/MS m/z 460.0 (M+1).

Example 2

(S)-N-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride

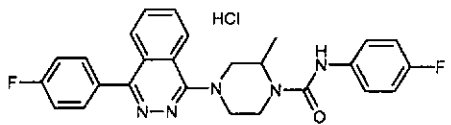
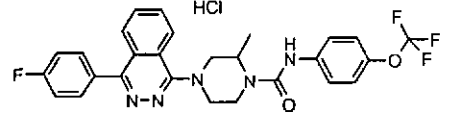
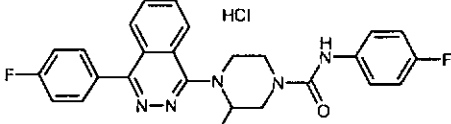
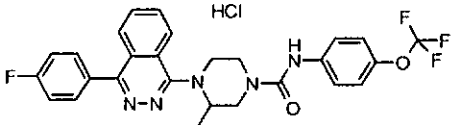
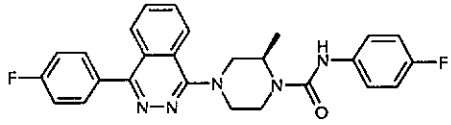


Treat a solution of (S)-1-(4-fluorophenyl)-4-(2-methylpiperazin-1-yl)phthalazine (0.5 g, 1.55 mmol) in CH₂Cl₂ (15.5 mL) with 1-fluoro-4-isocyanatobenzene (0.194 mL, 1.71 mmol). Stir overnight at ambient temperature. Purify the reaction mixture by flash silica gel chromatography (gradient of 0 to 3% 2 M ammonia/MeOH in CH₂Cl₂). Dissolve the purified free base in a mixture of CH₂Cl₂ and MeOH and treat with 3 eq of 1 M HCl in Et₂O. Agitate the resulting mixture, concentrate under reduced pressure, and dry in a vacuum oven at 45 °C to yield the title hydrochloride salt as a yellow foam (0.72 g, 94%). ES/MS m/z 460.0 (M+1).

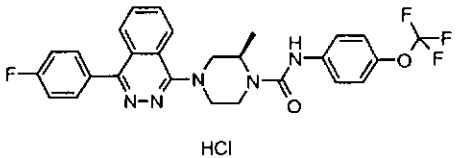
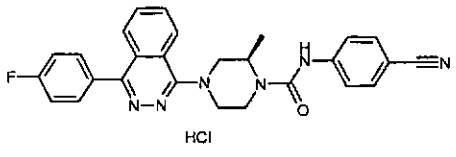
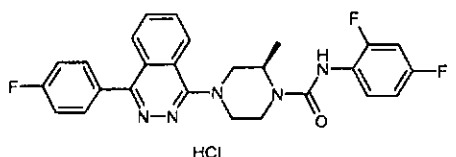
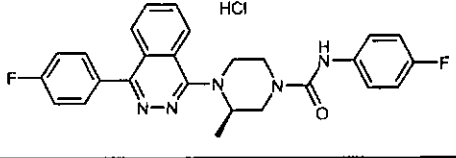
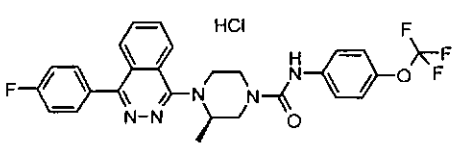
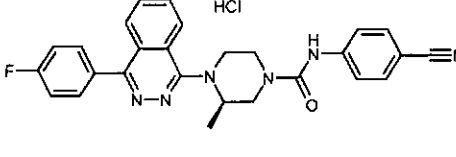
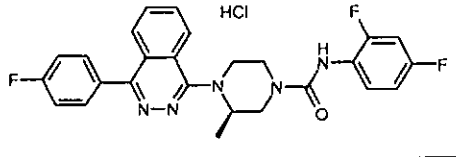
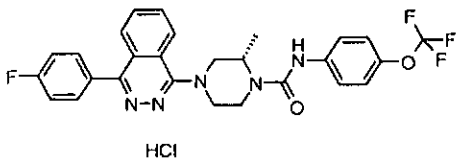
Alternate procedure for Example 2:

Add 1-fluoro-4-isocyanatobenzene (27.9 mL, 245 mmol) dropwise over 1 h to a solution of (S)-1-(4-fluorophenyl)-4-(2-methylpiperazin-1-yl)phthalazine (72 g, 223 mmol) in CH₂Cl₂ (500 mL) at 25 °C. Stir the mixture for 25 min and concentrate to a foam. Add acetyl chloride (16.5 mL, 231 mmol) to methanol at 0 °C and stir for 5 min. Add the foam to the methanol solution and stir for 1 h. Concentrate the solution to a foam. Slurry the foam in acetonitrile (200 mL) and CH₂Cl₂ (30 mL), filter and collect the title compound as a yellow solid (91g, 86%). ES/MS m/z 460.0 (M+1).

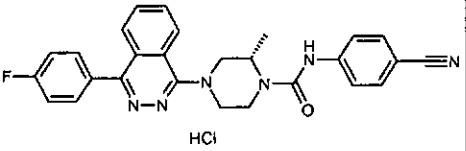
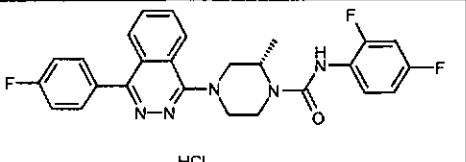
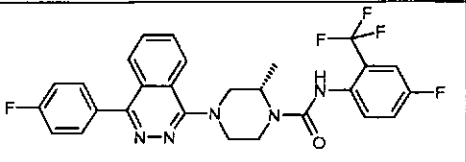
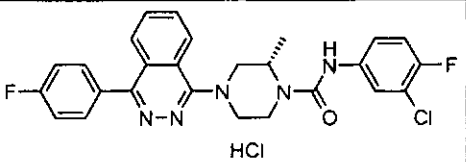
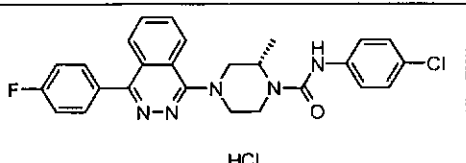
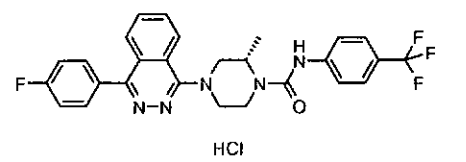
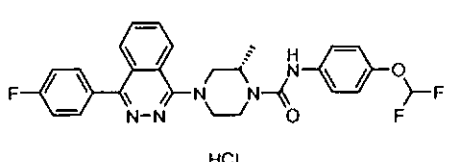
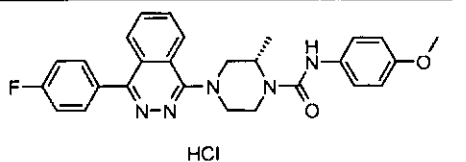
- Prepare the ureas in the table below by essentially following the procedures described in Example 1 or Example 2, using the appropriate piperazinyolphthalazine and a slight excess of the appropriate isocyanate. Reactions times vary from 0.5 h to 3 d. Purify compounds by trituration (with Et₂O or 1:1 CH₂Cl₂: hexanes) or by flash silica gel chromatography. For Examples 57-60 and 66-69, purify by mass-guided reverse phase chromatography (Waters XBridge C18 ODB MS HPLC column, 30 x 75 mm, 5 μm particle size, gradient of 20 to 70% acetonitrile in water, containing 0.01 M ammonium bicarbonate, at 85 mL/min flow rate for 8 min). For Examples 75-82, use the crude isocyanates (Preparations 35-36) in 1.5-2 fold excess. For Examples 18, 29 and 38 omit MeOH from the HCl salt formation process.

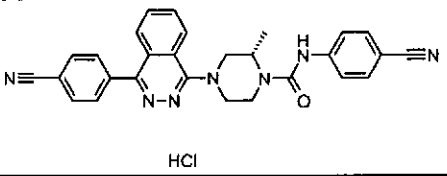
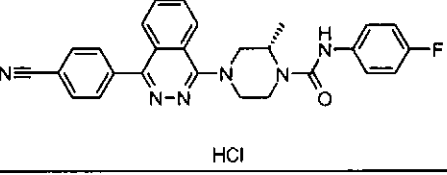
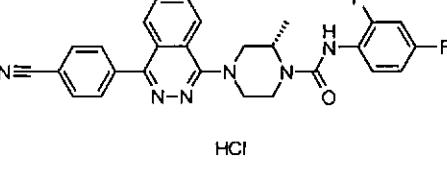
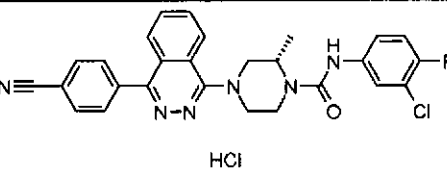
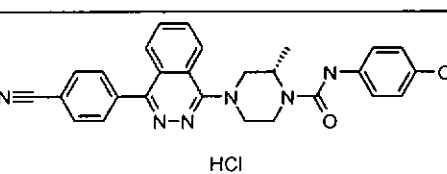
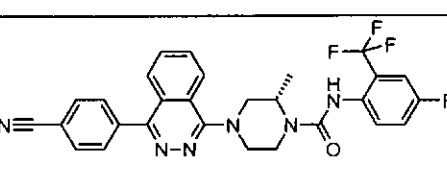
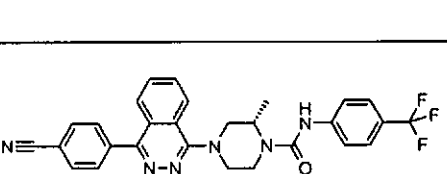
Ex. No.	Chemical name	Structure	ES/MS m/z
3	(±)-N-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		460.0 (M+1)
4	(±)-4-(4-(4-Fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methyl-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		526.0 (M+1)
5	(±)-N-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		460.0 (M+1)
6	(±)-4-(4-(4-Fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methyl-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		526.0 (M+1)
7	(R)-N-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		460.2 (M+1)

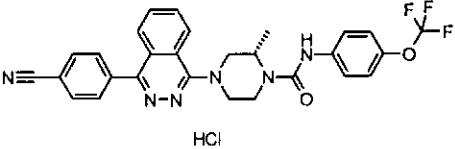
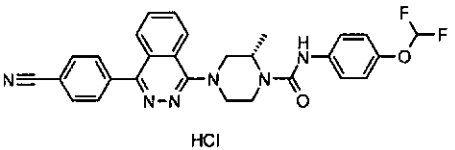
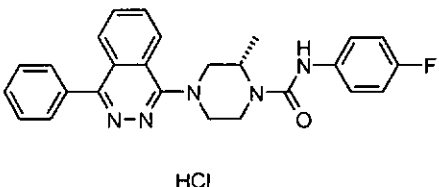
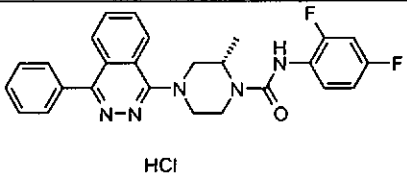
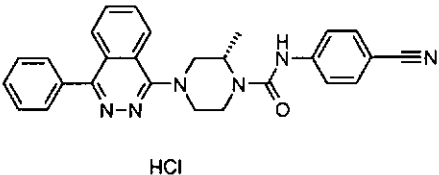
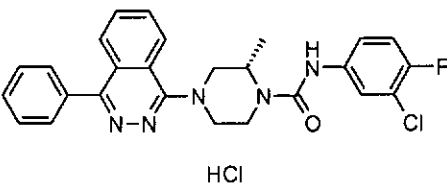
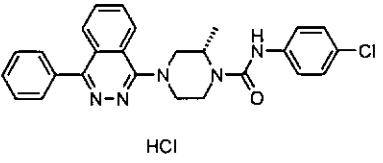
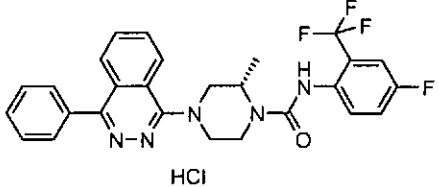
-22-

8	(R)-4-(4-(4-Fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methyl-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	526.2 (M+1)
9	(R)-N-(4-Cyanophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	467.2 (M+1)
10	(R)-N-(2,4-Difluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	478.2 (M+1)
11	(R)-N-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	460.2 (M+1)
12	(R)-4-(4-(4-Fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methyl-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	526.2 (M+1)
13	(R)-N-(4-Cyanophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	467.2 (M+1)
14	(R)-N-(2,4-Difluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	478.2 (M+1)
15	(S)-4-(4-(4-Fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methyl-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	526.2 (M+1)

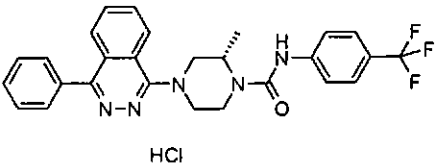
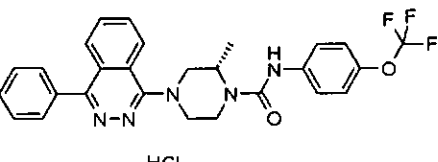
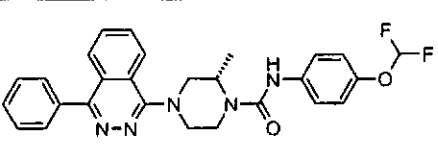
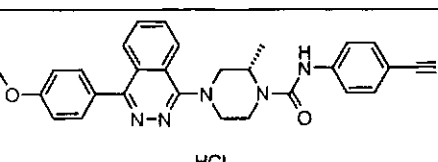
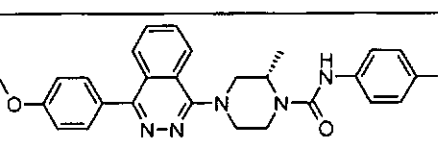
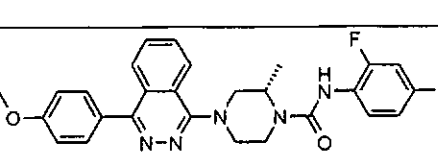
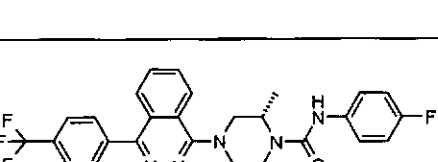
-23-

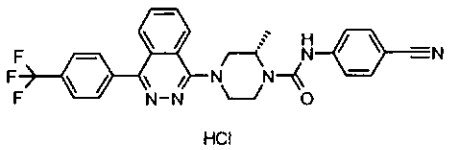
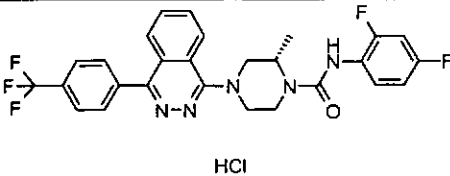
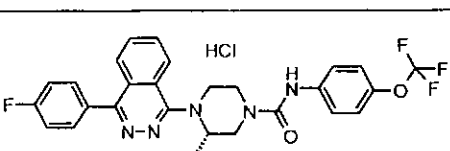
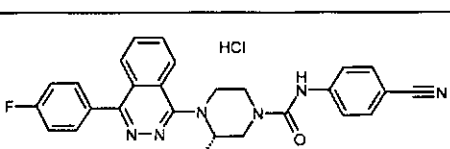
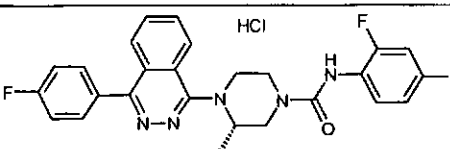
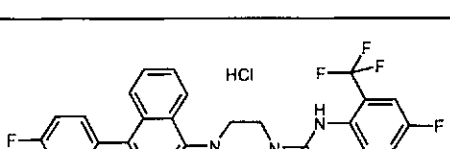
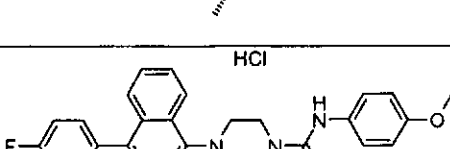
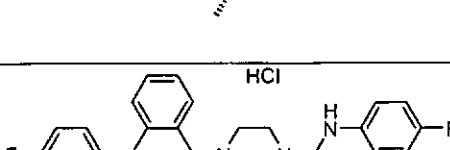
16	(S)-N-(4-Cyanophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	467.2 (M+1)
17	(S)-N-(2,4-Difluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	478.2 (M+1)
18	(S)-N-(4-Fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	528.0 (M+1)
19	(S)-N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	³⁵ Cl 494.0 (M+1)
20	(S)-N-(4-Chlorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	³⁵ Cl 476.0 (M+1)
21	(S)-4-(4-(4-Fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methyl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl) piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	510.0 (M+1)
22	(S)-N-(4-(Difluoromethoxy)phenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	508.0 (M+1)
23	(S)-4-(4-(4-Fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	472.0 (M+1)

24	(S)-N-(4-Cyanophenyl)-4-(4-(4-cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	474.2 (M+1)
25	(S)-4-(4-(4-Cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-N-(4-fluorophenyl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	467.2 (M+1)
26	(S)-4-(4-(4-Cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-N-(2,4-difluorophenyl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	485.0 (M+1)
27	(S)-N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-4-(4-(4-cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	³⁵ Cl 500.8 (M+1)
28	(S)-N-(4-Chlorophenyl)-4-(4-(4-cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	³⁵ Cl 483.0 (M+1)
29	(S)-4-(4-(4-Cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-N-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	535.0 (M+1)
30	(S)-4-(4-(4-Cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methyl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl) piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	517.0 (M+1)

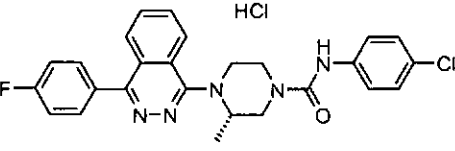
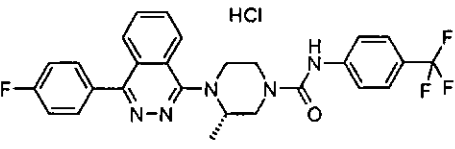
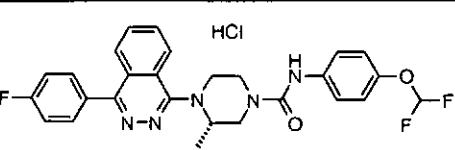
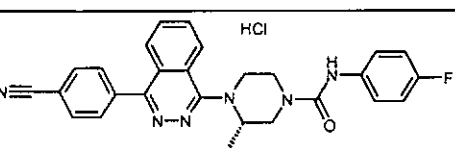
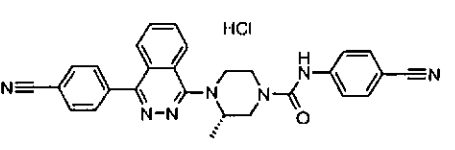
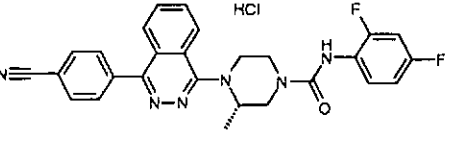
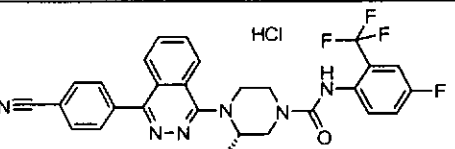
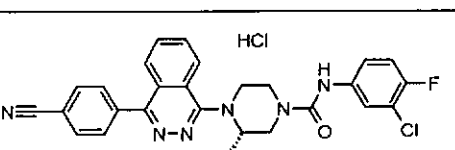
31	(S)-4-(4-(4-Cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methyl-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		533.0 (M+1)
32	(S)-4-(4-(4-Cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-N-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		515.0 (M+1)
33	(S)-N-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		442.2 (M+1)
34	(S)-N-(2,4-Difluorophenyl)-2-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		460.2 (M+1)
35	(S)-N-(4-Cyanophenyl)-2-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		449.2 (M+1)
36	(S)-N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-2-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		³⁵ Cl 476.0 (M+1)
37	(S)-N-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		³⁵ Cl 458.0 (M+1)
38	(S)-N-(4-Fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-2-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		510.0 (M+1)

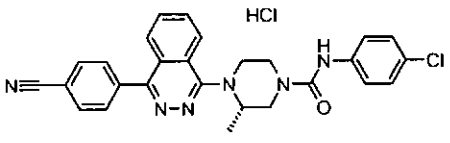
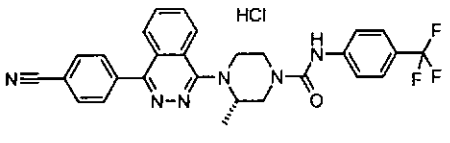
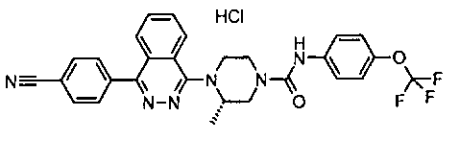
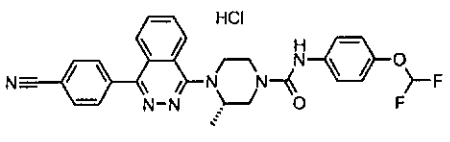
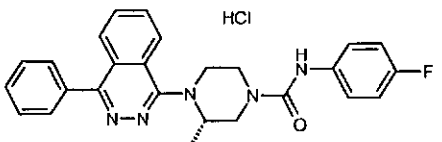
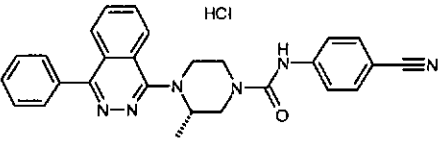
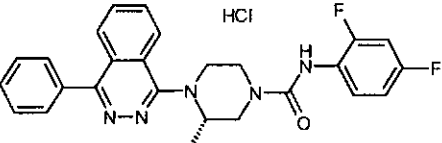
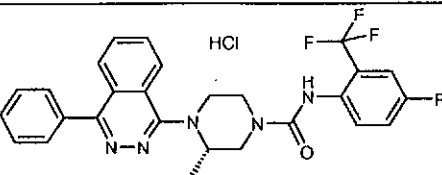
-26-

39	(S)-2-Methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	492.0 (M+1)
40	(S)-2-Methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	508.0 (M+1)
41	(S)-N-(4-(Difluoromethoxy)phenyl)-2-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	490.0 (M+1)
42	(S)-N-(4-Cyanophenyl)-4-(4-(4-methoxyphenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	478.8 (M+1)
43	(S)-N-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-methoxyphenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	472.2 (M+1)
44	(S)-N-(2,4-Difluorophenyl)-4-(4-(4-methoxyphenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	490.2 (M+1)
45	(S)-N-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	510.2 (M+1)

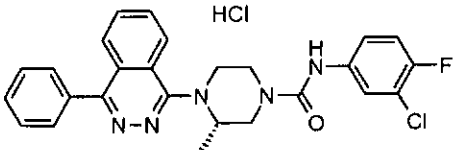
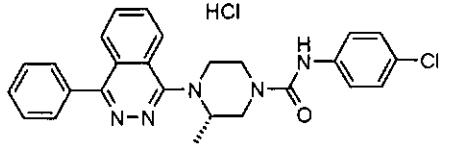
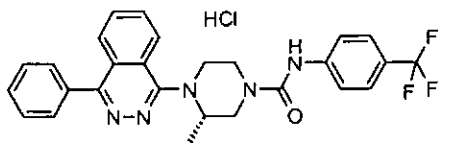
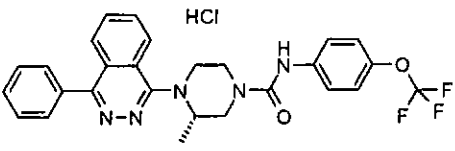
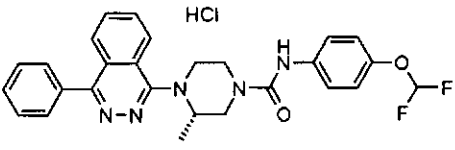
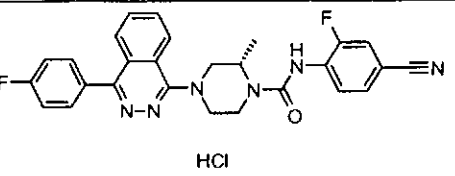
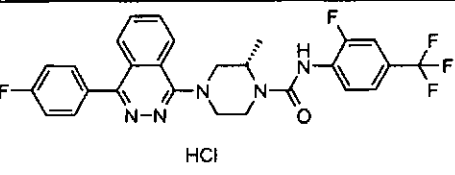
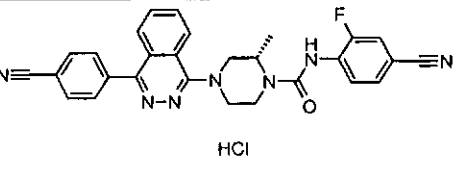
46	(S)-N-(4-Cyanophenyl)-2-methyl-4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	517.2 (M+1)
47	(S)-N-(2,4-Difluorophenyl)-2-methyl-4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	528.0 (M+1)
48	(S)-4-(4-(4-Fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methyl-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	526.2 (M+1)
49	(S)-N-(4-Cyanophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	467.2 (M+1)
50	(S)-N-(2,4-Difluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	478.2 (M+1)
51	(S)-N-(4-Fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	528.0 (M+1)
52	(S)-4-(4-(4-Fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	472.0 (M+1)
53	(S)-N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	³⁵ Cl 494.0 (M+1)

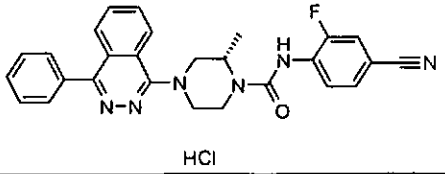
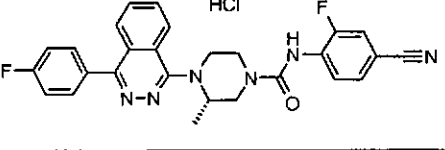
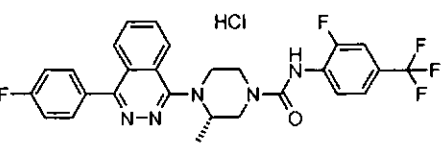
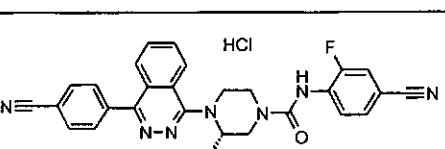
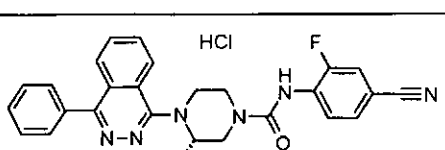
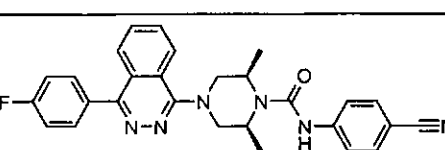
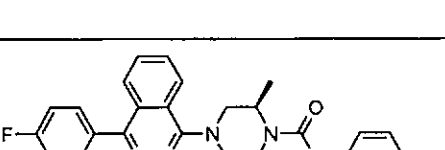
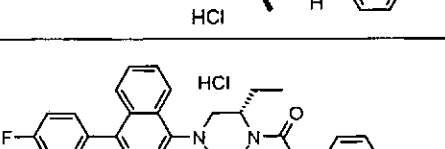
-28-

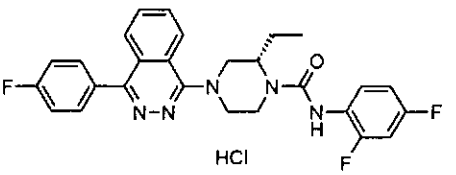
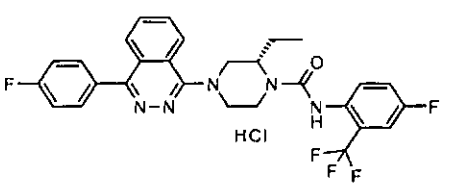
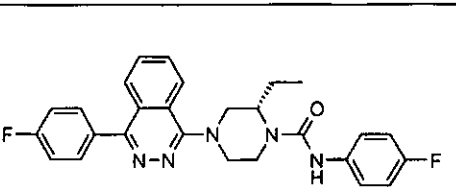
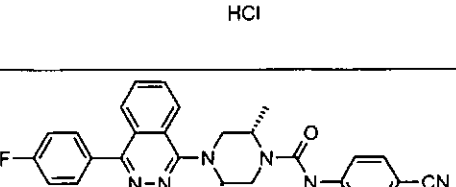
54	(S)-N-(4-Chlorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		³⁵ Cl 476.0 (M+1)
55	(S)-4-(4-(4-Fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methyl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		510.0 (M+1)
56	(S)-N-(4-(Difluoromethoxy)phenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		508.0 (M+1)
57	(S)-4-(4-(4-Cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-N-(4-fluorophenyl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		467.0 (M+1)
58	(S)-N-(4-Cyanophenyl)-4-(4-(4-cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		474.0 (M+1)
59	(S)-4-(4-(4-Cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-N-(2,4-difluorophenyl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		485.2 (M+1)
60	(S)-4-(4-(4-Cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-N-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		535.0 (M+1)
61	(S)-N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-4-(4-(4-cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		³⁵ Cl 501.0 (M+1)

62	(S)-N-(4-Chlorophenyl)-4-(4-(4-cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		³⁵ Cl 483.0 (M+1)
63	(S)-4-(4-(4-Cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methyl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		517.0 (M+1)
64	(S)-4-(4-(4-Cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methyl-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		533.0 (M+1)
65	(S)-4-(4-(4-Cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-N-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		515.0 (M+1)
66	(S)-N-(4-Fluorophenyl)-3-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		442.2 (M+1)
67	(S)-N-(4-Cyanophenyl)-3-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		449.2 (M+1)
68	(S)-N-(2,4-Difluorophenyl)-3-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		460.0 (M+1)
69	(S)-N-(4-Fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-3-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		510.0 (M+1)

-30-

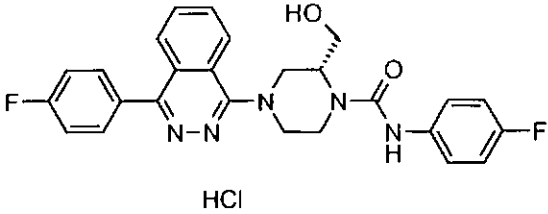
70	(S)-N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-3-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		³⁵ Cl 476.0 (M+1)
71	(S)-N-(4-Chlorophenyl)-3-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		³⁵ Cl 458.0 (M+1)
72	(S)-3-Methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		492.0 (M+1)
73	(S)-3-Methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		508.0 (M+1)
74	(S)-N-(4-(Difluoromethoxy)phenyl)-3-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		490.0 (M+1)
75	(S)-N-(4-Cyano-2-fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		484.8 (M+1)
76	(S)-N-(2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		528.0 (M+1)
77	(S)-N-(4-Cyano-2-fluorophenyl)-4-(4-(4-cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		492.0 (M+1)

78	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-Cyano-2-fluorophenyl)-2-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	467.0 (M+1)
79	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-Cyano-2-fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	484.8 (M+1)
80	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	528.0 (M+1)
81	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-Cyano-2-fluorophenyl)-4-(4-(4-cyanophenyl)phthalazin-1-yl)-3-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	492.0 (M+1)
82	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-Cyano-2-fluorophenyl)-3-methyl-4-(4-phenylphthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	467.0 (M+1)
83	<i>N</i> -(4-Cyanophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)- <i>cis</i> -2,6-dimethylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	481.2 (M+1)
84	<i>N</i> -(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)- <i>cis</i> -2,6-dimethylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	474.2 (M+1)
85	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-Cyanophenyl)-2-ethyl-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride	 HCl	481.2 (M+1)

86	(S)-N-(2,4-Difluorophenyl)-2-ethyl-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		492.2 (M+1)
87	(S)-2-Ethyl-N-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		542.2 (M+1)
88	(S)-2-Ethyl-N-(4-fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		474.2 (M+1)
89	(2S,5S)-N-(4-Cyanophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2,5-dimethylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride		481.0 (M+1)

Example 90

(R)-N-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride



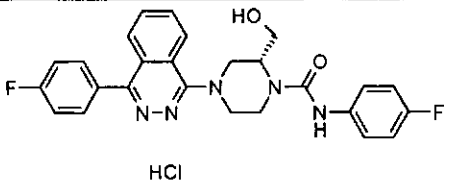
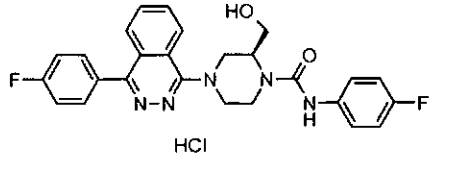
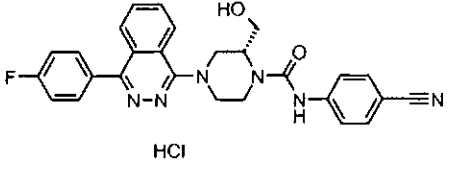
5

Treat a solution of (R)-4-(4-(4-fluorophenyl) phthalazin-1-yl) piperazin-2-yl)-methanol (0.15 g, 0.44 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) with 1-fluoro-4-isocyanatobenzene (0.04 g, 0.31 mmol). Stir the reaction at ambient temperature for 30 min and then concentrate the reaction mixture. Purify the resulting residue by flash silica gel chromatography (0-50% EtOAc in hexanes, then switch to 3% MeOH in CH₂Cl₂) to yield a solid. Dissolve

10

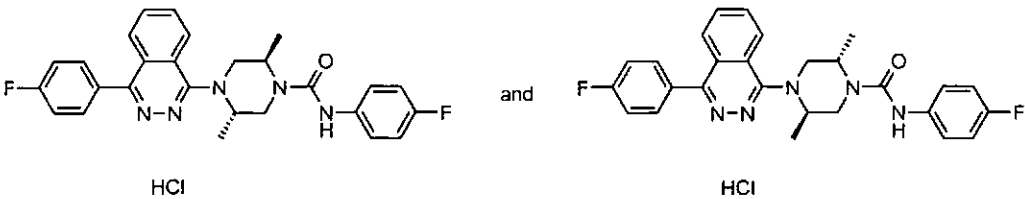
the solid in MeOH (1 mL) and treat with 1 N aqueous HCl (0.13 mL, 0.13 mmol). Concentrate the solution to obtain the title compound as a solid (0.065 g, 29%). ES/MS m/z 476.0 (M+1).

- 5 Prepare the piperazinyphthalazine ureas in the table below by essentially following the procedure described in Example 90, using the appropriate piperazinyphthalazine and isocyanate.

Ex. No.	Chemical name	Structure	ES/MS m/z
91	(R)-N-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		476.0 (M+1)
92	(S)-N-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		476.0 (M+1)
93	(R)-N-(4-Cyanophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazine-1-carboxamide hydrochloride		483.0 (M+1)

Examples 94 & 95

- 10 N-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-trans-2,5-dimethylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride, Isomer 1 and Isomer 2



-35-

biliary tract); prostate cancer; breast cancer; small cell lung cancer; non-small cell lung cancer; B-cell lymphoma; multiple myeloma; gastric cancer; ovarian cancer; colorectal cancer; liver cancer; melanoma; kidney cancer; and brain cancer.

Elements of the hedgehog pathway have been asserted to be potential drug targets
5 for the treatment of cancers. A Daoy cell line established from medulloblastoma tumor (ATCC, HTB-186), is responsive to Hh ligands. When these cells are treated with exogenously added Shh-conditioned media, Hh signaling pathway is activated and results in an increased expression of *Gli1*. Cyclopamine, an alkaloid isolated from the corn lily *Veratrum californicum* is a weak hedgehog antagonist and has been shown to suppress
10 the expression of *Gli1* in response to Shh stimulation. Recent observations suggest that cyclopamine inhibits the growth of cultured medulloblastoma cells and allografts. Using this Daoy cell model system, potent inhibitors of hedgehog signaling pathways can be identified. Since the compounds of the present invention are hedgehog antagonists, they are suitable for treating the aforementioned tumor types.

15

Determination of Biological Activity IC₅₀

The following assay protocol and results thereof further demonstrate the utility and efficacy of the compounds and methods of the current invention. Functional assays provide support that the compounds of the present invention exhibit the ability to inhibit
20 Shh signaling. All ligands, solvents, and reagents employed in the following assay are readily available from commercial sources or can be readily prepared by one skilled in the art.

Biological activity is determined using a functional assay in Daoy neuronal cancer cells and measures levels of *Gli1* ribonucleic acid via a bDNA (branched
25 deoxyribonucleic acid) assay system (Panomics, Inc., Fremont, CA). *Gli* was originally discovered in a Glioblastoma cell line and encodes a zinc finger protein that is activated by Shh signaling. The maximum response is obtained by inducing *Gli1* transcription in the Daoy cells with conditioned medium (human embryonic kidney, HEK-293 cells stably expressing recombinant Shh) for 24 hours and then measuring the amount of
30 stimulated *Gli1* transcript. The minimum response is the amount of *Gli1* transcript inhibited with a control compound in Daoy cells that have been stimulated with

conditioned media (human embryonic kidney, HEK-293 cells stably expressing recombinant Shh) for 24 hours.

Functional Assay for Measuring the Inhibition of *Gli1* in Daoy cells

5 The bDNA assay system utilizes the technology of branched-chain DNA to allow amplification of a target ribonucleic acid (transcript). The technology employs three types of synthetic hybrid short *Gli1*-specific cDNA probes that determine the specificity of the target transcript [capture extenders (CEs), label extenders (LEs), and blockers (BLs)] that hybridize as a complex with the target transcripts to amplify the hybridization
10 signal. The addition of a chemilumigenic substrate during the amplification step allows for detection using luminescence.

 The Daoy cell line obtained from American Type Culture collection (ATCC) is a Shh-responsive human neuronal tumor cell line and was established in 1985 from a desmoplastic cerebellar medulloblastoma tumor, a physiologically relevant tumor cell
15 line. Endogenous levels of *Gli1* transcripts levels are low in Daoy cells but can be stimulated by using conditioned media taken from cells stably over-expressing human Shh (a HEK-293 cell line stably transfected with hShh).

 Daoy cells are grown to confluency in tissue culture T225-flasks in Daoy growth media containing Minimum Essential Medium (MEM) plus 10% Fetal Bovine Serum
20 (FBS) with 0.1 nM non-essential amino acids and 1 mM sodium pyruvate. The cells are removed from the T225-flasks using trypsin ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), centrifuged, resuspended in media, and then counted.

 The Daoy cells are then seeded at 50,000 cells per well in growth media in Costar 96 well clear tissue culture plates and allowed to incubate overnight at 37 °C under 5%
25 carbon dioxide (CO₂). The cells are washed one time in phosphate buffered saline (PBS) followed by addition of 100 µL of Shh Conditioned Media (Shh-CM) to stimulate levels of *Gli1* expression. Shh-CM is diluted to achieve maximum stimulation using control growth media – 0.1% FBS/DMEM (Dulbeccos Modified Eagle Medium). Daoy cells treated with Shh-CM are then treated with various concentrations of hedgehog inhibitors
30 ranging from approximately 1 µM to 0.1 nM. Test compounds are allowed to incubate for 24 hours at 37 °C under 5% CO₂.

-37-

The measurement of the *Gli1* transcript is performed by using the Quantigene 2.0 *Gli1* assay as described by the manufacturer (Panomics, Inc.). Prepare a diluted lysis mixture (DLM) buffer, which includes Proteinase K. After a 24 hour incubation with compound, the cells are washed one time with PBS and 180 μ L of DLM is added to the cells. The cell plate containing the lysis buffer is sealed and placed at 55 °C for 30 to 45 minutes. The resulting cell lysates are then triturated 5 times. A working probe set containing *Gli1* probes is made by diluting the probes in the DLM according to the manufacturer's directions, and then 20 μ L of the working probe set is added to the bDNA assay plates along with 80 μ L of the Daoy lysates. The plates are sealed and incubated overnight at 55 °C. The bDNA plates are then processed according to the manufacturer's directions. The signal is quantified by reading the plates on a Perkin Elmer Envision reader detecting luminescence. The luminescent signal is directly proportional to the amount of target transcript present in the sample.

The luminescent signal data from the functional assay are used to calculate the IC_{50} for the *in vitro* assay. The data are calculated based on the maximum control values (Daoy cells treated with Shh-CM) and the minimum control value (Daoy cells treated with Shh-CM and an inhibitory concentration of a control compound, 1 μ M of N-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-chlorophenyl)-3,5-dimethoxybenzamide). A four parameter logistic curve fit is used to generate the IC_{50} values using ActivityBase software programs version 5.3, equation 205 (*Assay Guidance Manual Version 5.0*, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center).

Following the protocol described, the compounds of the invention exemplified herein display an IC_{50} of < 40 nM. For example, the compound of Example 2 has an IC_{50} of approximately 0.42 nM with a standard error of 0.21 (n=2) in the assay described above. These results provide evidence that the compounds of the present invention are hedgehog antagonists and, as such, are useful as anticancer agents.

CYP3A4 Inhibition Assay

Incubation samples are prepared by adding a human liver microsomal preparation to the test inhibitor (final concentrations 0.05 mg/mL protein, 10 μ M inhibitor in 100 mM $NaPO_4$, pH 7.4 buffer) and mixed. Samples are pre-incubated for approximately five

-38-

minutes at 37 °C. Following the pre-incubation period, the reaction is initiated with the addition of a solution containing NADPH and midazolam, as the enzyme substrate, (final concentration 1 mM NADPH, 5 µM midazolam). After addition of the NADPH solution, the samples are incubated for 3 min at approximately 37 °C. Following the incubation

5 period, the reaction is quenched by the addition of 50 µL of methanol (and an internal standard for chromatography) and the samples are mixed well. After quenching the reaction, the mixture is centrifuged at approximately 4000 rpm for 15 min at approximately 5 °C and analyzed by LC/MS analysis.

Samples are analyzed using HPLC/MS with gradient elution on short conventional

10 C18 columns, (Loading Mobile Phase - 95/5 Milli-Q H₂O/methanol (v/v) with 1% acetic acid. Mobile Phase B - 80/20 Milli-Q H₂O/methanol (v/v) with 1% acetic acid. Mobile Phase C - 5/95 Milli-Q H₂O/methanol (v/v) with 1% acetic acid. Rinsing Mobile Phase - 75/25 Milli-Q H₂O/acetonitrile (v/v).

The samples are injected into a Mass Spectral Analyzer for Selected Ion

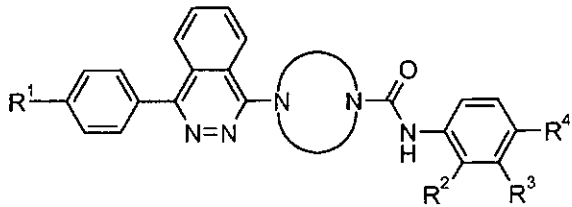
15 Monitoring (SIM) at a mass of 342.1 (1-OH-midazolam) and 346.1 (α-hydroxymidazolam-d4 internal standard) using TurboIon Spray under positive conditions. Data are reported as % inhibition of the formation of 1-OH-midazolam in the presence of an inhibitor concentration of 10 µM.

Following the protocol described, the following compounds of the invention

20 exemplified herein (Examples 1-18, 26, 33-35, 44-51, 57-60, 66-69, and 85-94) display <45% inhibition. In addition, the compounds of Examples 1-5, 7-17, 33-35, 44, 46, 49-51, 57-59, 66-68, 85, and 89-94 display <10% inhibition.

WE CLAIM:

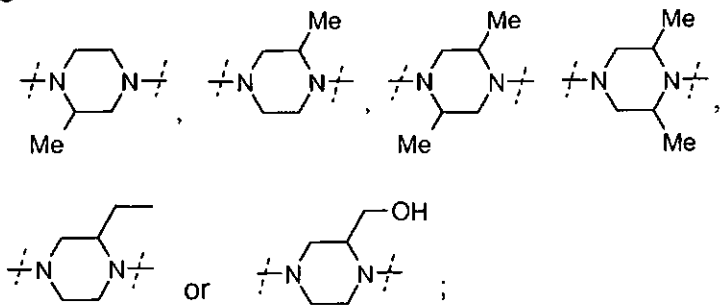
1. A compound of the following formula:



wherein,

- 5 R¹ is hydrogen, fluoro, cyano, trifluoromethyl or methoxy;
 R² is hydrogen, fluoro or trimethylfluoro;
 R³ is hydrogen or chloro, provided that at least one of R² and R³ is hydrogen;
 R⁴ is chloro, fluoro, cyano, trifluoromethyl, difluoromethyl, methoxy or
trifluoromethoxy;

- 10  represents a substituted piperazine-1,4-diyl selected from the
group consisting of



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 15 2. The compound of claim 1 wherein R¹ is hydrogen, fluoro or cyano, or a
pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. The compound according to claim 1 or 2 wherein R¹ is fluoro, or a
pharmaceutically acceptable salt thereof.

-40-

4. The compound according to any one of claims 1-3 wherein R^2 is hydrogen or fluoro, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

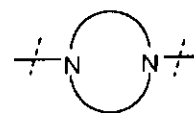
5. The compound according to any one of claims 1-4 wherein R^2 is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound according to any one of claims 1-5 wherein R^3 is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

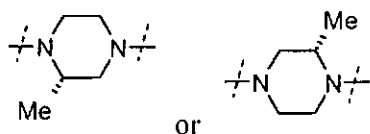
7. The compound according to any one of claims 1-6 wherein R^4 is fluoro, chloro, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or difluoromethyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound according to any one of claims 1-7 wherein R^4 is fluoro or cyano, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

9. The compound according to any one of claims 1-8 wherein



is



10. The compound according to and one of claims 1-9 which is (*S*)-*N*-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The compound according to claim 10 which is (*S*)-*N*-(4-Fluorophenyl)-4-(4-(4-fluorophenyl)phthalazin-1-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxamide hydrochloride.

-41-

12. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

5 13. A method of treating brain cancer, basal cell carcinoma, esophagus cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, biliary tract cancer, prostate cancer, breast cancer, small-cell lung cancer, non-small cell lung cancer, B-cell lymphoma, multiple myeloma, ovarian cancer, colorectal cancer, liver cancer, kidney cancer or melanoma in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a
10 compound according to any one of claims 1-11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. A compound according to any one of claims 1-11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.
15

15. A compound according to any one of claims 1-11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/061573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P35/00 A61K31/502 C07D403/04

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)
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN 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 2008/110611 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DAI MIAO [CN]; HE FENG [CN]; JAIN RISHI KUMAR [US];) 18 September 2008 (2008-09-18) page 43 - page 44; claims 1-2,4; examples 27,28, 30	1-15
A	WO 2006/028958 A2 (GENENTECH INC [US]; CURIS INC [US]; GUNZNER JANET [US]; SUTHERLIN DANI) 16 March 2006 (2006-03-16) claim 1	1-15
Y	WO 2005/033288 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS [US]; BEACHY PHILIP A [US]; CHEN JAMES K [US]; TAIP) 14 April 2005 (2005-04-14) claims 1,3	1-15
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 2010

Date of mailing of the international search report

05/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Lewis, Sara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/061573

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	WO 2009/002469 A1 (AMGEN INC [US]; AUSTIN RICHARD J [US]; KAIZERMAN JACOB [US]; LUCAS BRI) 31 December 2008 (2008-12-31) page 60; table 2 -----	1-15

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/061573

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008110611 A1	18-09-2008	AR 065718 A1	24-06-2009
		AU 2008225766 A1	18-09-2008
		CA 2681162 A1	18-09-2008
		CL 7542008 A1	24-10-2008
		CR 11016 A	06-10-2009
		EC SP099636 A	30-10-2009
		EP 2137162 A1	30-12-2009
		SM 200900082 A	06-11-2009
WO 2006028958 A2	16-03-2006	AU 2005282722 A1	16-03-2006
		BR PI0514841 A	24-06-2008
		CA 2579002 A1	16-03-2006
		CN 101072755 A	14-11-2007
		EA 200700538 A1	26-10-2007
		EP 1789390 A2	30-05-2007
		JP 2008511675 T	17-04-2008
		KR 20070085243 A	27-08-2007
		US 2006063779 A1	23-03-2006
		ZA 200702537 A	27-08-2008
WO 2005033288 A2	14-04-2005	NONE	
WO 2009002469 A1	31-12-2008	AU 2008269128 A1	31-12-2008
		US 2009048259 A1	19-02-2009

ANTAGONISTAS DE LA VIA HEDGEHOG DE FTALAZINA DISUSTITUIDA

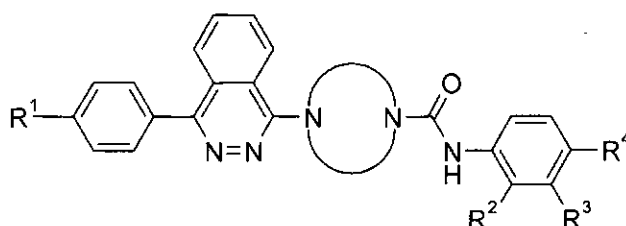
La presente invención se refiere a antagonistas de la vía Hedgehog y, más específicamente, a ftalazinas 1,4-disustituidas novedosas y uso terapéutico de las mismas. La vía de señalización Hedgehog (Hh) realiza una función importante en la formación de patrón embriónico y mantenimiento de tejido adulto al dirigir la diferenciación y proliferación celular. La familia de proteínas Hedgehog (Hh), que incluye Hedgehog Sonic (Shh), Hedgehog de India (Ihh), y Hedgehog desierto (Dhh) son glicoproteínas secretadas que experimentan modificaciones post-traslacionales, incluyendo escisión auto-catalítica y acoplamiento de colesterol al péptido amino-terminal para formar el fragmento que posee la actividad de señalización. Hh se une a la proteína transmembrana de doce pasos Ptch (Ptch1 y Ptch2), aliviando de este modo la supresión mediada por Ptch de Smoothened (Smo). La activación Smo dispara una serie de eventos intracelulares que culminan en la estabilización de los factores de transcripción Gli (Gli1, Gli2, y Gli3) y la expresión de genes dependientes de Gli que son responsables de la proliferación celular, supervivencia celular, angiogenesis e invasión.

La señalización Hh recientemente ha llamado el interés considerable con base en el descubrimiento de la

activación aberrante de señalización Shh lleva a la formación de varios tumores, por ejemplo, cáncer pancreático, meduloblastoma, carcinoma de célula basal, cáncer de pulmón de célula pequeña, y cáncer de próstata. Varios antagonistas de Hh se han reportado en la técnica, tal como el compuesto alcaloide esteroidal IP-609; el compuesto aminoprolina CUR61414; y el compuesto tiazol . 2,4-disustituido JK18. WO2005033288 describe ciertos compuestos ftalazina 1,4-disustituida que se afirma son antagonistas de hedgehog. Similarmente, WO2008110611 describe ciertos compuestos ftalazina 1,4-disustituida relacionados al diagnóstico y tratamiento de patologías relacionadas a la vía hedgehog.

Existe aún una necesidad de inhibidores potentes de la vía hedgehog, particularmente aquellos que tienen perfiles farmacodinámicos, farmacocinéticos y toxicológicos deseables. La presente invención provee ftalazinas 1,4-disustituidas novedosas que son antagonistas potentes de esta vía.

La presente invención provee un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

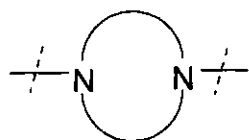
en donde,

R^1 es hidrógeno, fluoro, ciano, trifluorometilo o metoxi;

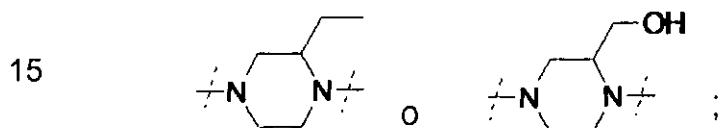
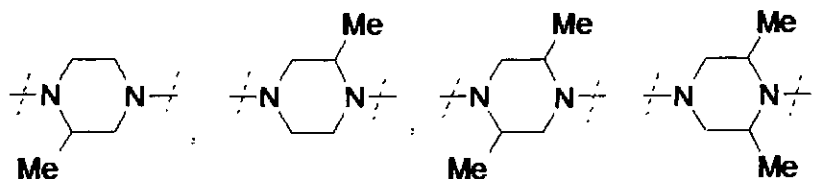
R^2 es hidrógeno, fluoro o trifluorometilo;

R^3 es hidrógeno o cloro, siempre que al menos uno
5 de R^2 y R^3 sea hidrógeno;

R^4 es cloro, fluoro, ciano, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi;



representa un piperazina-1,4-diilo
10 sustituido seleccionado del grupo que consta de



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

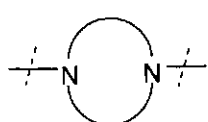
En las estructuras de anillo piperazina anteriores
20 se entenderá que el lado izquierdo del anillo piperazina, como se dibuja, se enlaza a la ftalizina bicíclica y el lado derecho del anillo piperazina se enlaza al carbonilo.

Se entenderá por aquellos con experiencia en la técnica que los compuestos de la presente invención
25 comprenden un radical amina terciaria y son capaces de

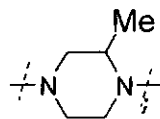
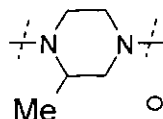
reaccionar con un número de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Dichas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y metodología común para su
 5 preparación se conocen bien en la técnica. Ver, por ejemplo, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts, "Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 66, No. 1, Enero 1977.

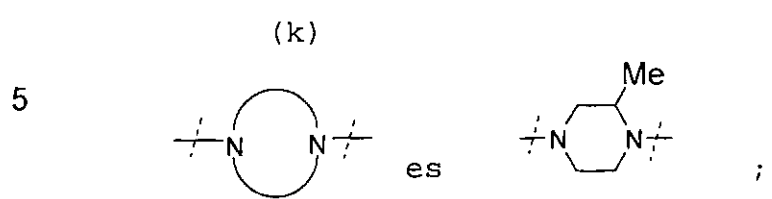
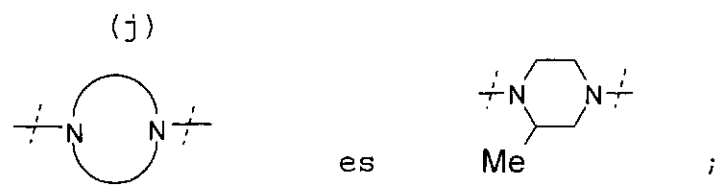
10 Modalidades específicas de la invención incluyen compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

- (a) R^1 es hidrógeno, fluoro o ciano;
- (b) R^1 es fluoro;
- 15 (c) R^2 es hidrógeno o fluoro;
- (d) R^2 es hidrógeno;
- (e) R^3 es hidrógeno;
- (f) R^4 es fluoro, cloro, ciano, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo;
- 20 (g) R^4 es fluoro o ciano;
- (h) R^4 es fluoro;
- (i)



es





- (l) R¹ es hidrógeno, fluoro o ciano; y R² es hidrógeno o fluoro;
- (m) R¹ es hidrógeno, fluoro o ciano, y R² es
- 10 hidrógeno;
- (n) R¹ es fluoro; y R² es hidrógeno o fluoro;
- (o) R¹ es fluoro; y R² es hidrógeno;
- (p) R¹ es hidrógeno, fluoro o ciano; R² es hidrógeno o fluoro; y R⁴ es fluoro, cloro, ciano, trifluorometoxi,
- 15 difluorometoxi o trifluorometilo;
- (q) R¹ es hidrógeno, fluoro o ciano; R² es hidrógeno; y R⁴ es fluoro, cloro, ciano, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo;
- (r) R¹ es fluoro; R² es hidrógeno o fluoro; y R⁴ es
- 20 fluoro, cloro, ciano, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo;
- (s) R¹ es fluoro; R² es hidrógeno; y R⁴ es fluoro, cloro, ciano, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo;
- 25 (t) R¹ es hidrógeno, fluoro o ciano; R² es hidrógeno

o fluoro; R^3 es hidrógeno; y R^4 es fluoro, cloro, ciano, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo;

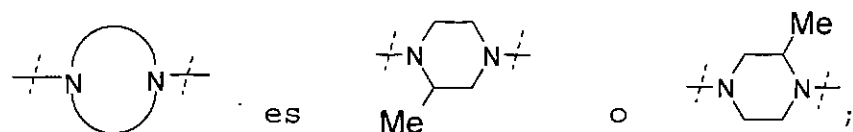
(u) R^1 es hidrógeno, fluoro o ciano; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; y R^4 es fluoro, cloro, ciano, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo;

(v) R^1 es fluoro; R^2 es hidrógeno o fluoro; R^3 es hidrógeno; y R^4 es fluoro, cloro, ciano, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo; y

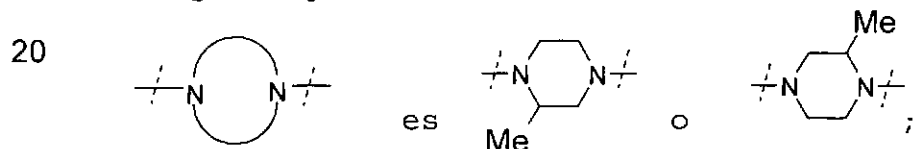
(w) R^1 es fluoro; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; y R^4 es fluoro, cloro, ciano, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo;

(x) R^1 es fluoro; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; y R^4 es fluoro;

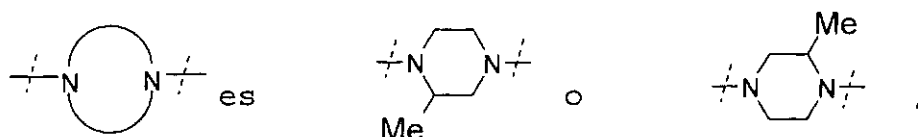
(y) R^1 es hidrógeno, fluoro o ciano; R^2 es hidrógeno o fluoro; y



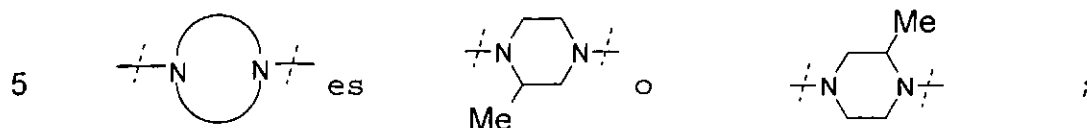
(z) R^1 es hidrógeno, fluoro o ciano; R^2 es hidrógeno; y



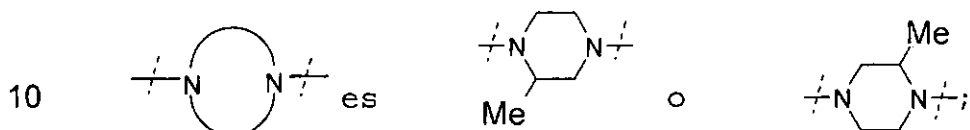
(z) R^1 es fluoro, R^2 es hidrógeno o fluoro; y



(aa) R^1 es hidrógeno, fluoro o ciano; R^2 es hidrógeno o fluoro; R^3 es hidrógeno; R^4 es fluoro, cloro, ciano, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo; y



(bb) R^1 es hidrógeno, fluoro o ciano; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; R^4 es fluoro o ciano; y



La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención se formulan preferiblemente como composiciones farmacéuticas administradas por una variedad de rutas. Preferiblemente, dichas composiciones son para administración oral o intravenosa. Dichas composiciones farmacéuticas y procesos para su preparación se conocen bien en la técnica. Ver, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19ta ed., Mack Publishing Co., 1995).

La presente invención también provee un método para

el tratamiento de cáncer de cerebro, carcinoma de célula basal, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de tracto biliar, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de
5 célula no pequeña, linfoma de célula B, mieloma múltiple, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer hepático, cáncer de riñón o melanoma en un paciente que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se entenderá que la cantidad del compuesto administrada en el presente se determinará por un especialista bajo las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la ruta seleccionada de
15 administración, el compuesto o compuestos presentes administrados, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la severidad de los síntomas del paciente. Las dosis por día normalmente estarán dentro de un intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso
20 corporal. En algunos casos los niveles de dosis abajo del límite inferior del intervalo antes mencionado puede ser más que adecuado, mientras que en otros casos dosis aún más grandes se pueden emplear. Por lo tanto, el intervalo de dosis anterior no pretende limitar el alcance de la invención
25 de ninguna manera. Esta invención también provee un compuesto

de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse como un medicamento.

Adicionalmente, esta invención provee el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable
5 del mismo, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de cáncer. En particular, el cáncer se selecciona del grupo que consta de cáncer de cerebro, carcinoma de célula basal, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de tracto biliar, cáncer de próstata, cáncer
10 de mama, cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña, linfoma de célula B, mieloma múltiple, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer hepático, cáncer de riñón o melanoma.

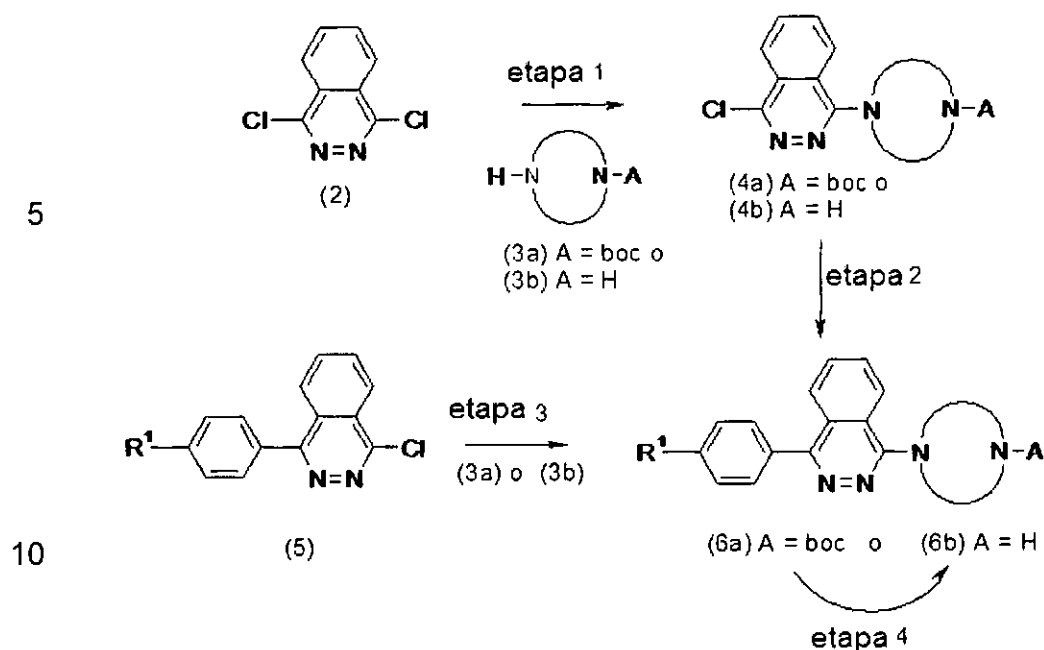
Adicionalmente, esta invención provee una
15 composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo para el tratamiento de cáncer de cerebro, carcinoma de célula basal, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de tracto biliar, cáncer
20 de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña, linfoma de célula B, mieloma múltiple, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer hepático, cáncer de riñón o melanoma.

Los compuestos de fórmula I, o sales de los mismos,
25 se pueden preparar por una variedad de procedimientos

conocidos en la técnica, así como aquellos descritos en los esquemas, preparaciones y ejemplos de abajo. Las etapas sintéticas específicas para cada una de las rutas se pueden combinar de diferentes maneras, o junto con las etapas de
5 diferentes esquemas, para preparar compuestos de fórmula I, o sus sales.

Los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se definió antes. Los reactivos y materiales de inicio generalmente están disponibles fácilmente por una
10 persona con experiencia en la técnica. Otros se pueden elaborar por medio de técnicas estándar de química orgánica y heterocíclica, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos similares estructuralmente conocidos, y los procedimientos descritos en las preparaciones y ejemplos que
15 siguen incluyendo cualquier procedimiento novedoso.

Como se usa aquí, los siguientes términos tienen los significados indicados: "Et₂O" se refiere a dietil éter, "DMF" se refiere a dimetilformamida; "DMSO" se refiere a sulfóxido de dimetilo; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo;
20 "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "MeOH" se refiere a metanol; "MTBE" se refiere a metil-terc-butyl éter; "boc" o "t-boc" se refiere a terc-butoxicarbonilo; "SCX" se refiere a intercambio de cationes fuerte; y "IC₅₀" se refiere a la concentración de un agente que produce 50% de la respuesta
25 inhibidora máxima posible para ese agente.

ESQUEMA 1

Un compuesto de fórmula (6b) se puede preparar de acuerdo a las reacciones como se representan en el esquema 1.

En el esquema 1, etapa 1, 1,4-dicloro-2-phenyl-1H-benzotriazole (2) puede reaccionar con una piperazina sustituida (3a) o (3b) en una sustitución aromática nucleofílica (S_NAr) para proveer una ftalazina de piperazinilo de fórmula (4a) o (4b). La reacción toma lugar en un solvente aprótico dipolar tal como DMSO o DMF con una base apropiada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, o carbonato de potasio. La mezcla se calienta a aproximadamente 70-150°C. La persona con experiencia en la técnica reconocerá que en algunos casos será conveniente usar un grupo de protección tal como un grupo t-boc en una piperizina de fórmula (3a) permitiendo la protección del átomo de nitrógeno menos bloqueado, como en

15

20

25

(S)-terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato. A la inversa, cuando la reacción toma lugar en el nitrógeno menos obstruido puede ser posible usar piperazinas no protegidas tales como cis-2,6-dimetilpiperazina o piperazin-2-il-metanol. Ninguna
5 protección se requiere cuando se usa 2,5-dimetilpiperazina.

En la etapa 2, el cloruro de ftalazinilo de fórmula (4) reacciona con un ácido fenilborónico bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki. Las personas con experiencia en la técnica reconocerán que hay una variedad de condiciones
10 útiles para facilitar dichas reacciones de acoplamiento cruzado. Las condiciones de reacción hacen uso de un solvente adecuado tal como dioxano o dioxano/agua. La reacción se realiza en presencia de una base tal como carbonato de cesio o fluoruro de cesio. La reacción toma lugar en presencia de
15 un catalizador de paladio tal como bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio(II), cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II), o (SP-4-1)-bis[bis(1,1-dimetiletil)(4-metoxifenil)fosfina-κP]dicloro-
paladio (preparado de acuerdo a la síntesis de catalizador D
20 en J. Org. Chem. 2007, 72, 5104-5112) bajo una atmósfera inerte a una temperatura de aproximadamente 80-110°C para dar un fatalazina piperazinilo fenilo de fórmula (6a) o (6b).

Alternativamente, en la etapa 3, un cloruro de ftalazinilo fenilo de fórmula (5) reacciona con una
25 piperazina de fórmula (3a) o (3b) en una sustitución

aromática nucleofílica (S_NAr) similar a la descrita en la etapa 1, anterior.

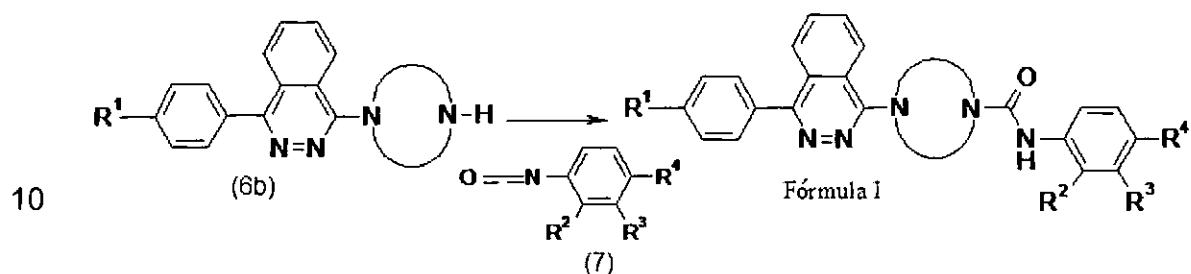
En el esquema 1, etapa 4, la funcionalidad amina, tal como la que está presente en la ftalazina piperazinilo fenilo de fórmula (6a), se puede desproteger a (6b) y reaccionar además para dar compuestos de la invención. Métodos para retirar grupos protectores de nitrógeno se conocen bien en la técnica (ver, por ejemplo, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3a Ed., John Wiley and Sons, New York, (1999)). Por ejemplo, la desprotección boc de ftalazina piperazinilo fenilo de fórmula (6) se puede realizar bajo condiciones ácidas, tales como con cloruro de hidrógeno. La sal de HCl resultante se puede transformar a la amina libre usando una columna SCX o una base inorgánica tal como bicarbonato de sodio.

Se apreciará por una persona con experiencia en la técnica que los compuestos de fórmula (5) en el esquema 1 son comercialmente disponibles o se pueden preparar fácilmente por métodos similares a los descritos aquí o al usar procedimientos que están establecidos en la técnica. Por ejemplo, un ácido 2-fenilcarbonilo benzoico, generado de una reacción Grignard de un bromuro de fenil magnesio con anhídrido ftálico, se puede ciclar con hidrazina para dar una 4-fenil-2H-ftalazin-1-ona. Tratamiento posterior con oxiclорuro fosforoso provee la 1-cloro-4-fenil-ftalazina de

fórmula (5). Alternativamente, 1,4-dicloroftalazina puede reaccionar con un ácido fenil borónico en una reacción de acoplamiento cruzado Suzuki para dar la correspondiente 1-cloro-4-fenil-ftalazina de fórmula (5).

5

ESQUEMA 2



En el esquema 2, la ftalazina piperazinilo desprotegida de fórmula (6b) se puede acilar usando un isocianato de fenilo sustituido en un solvente inerte tal como diclorometano para dar una urea de fórmula (I).

15

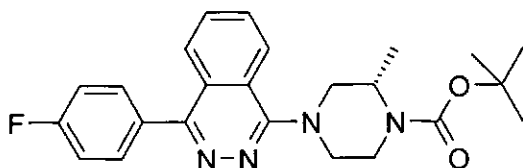
Las siguientes preparaciones y ejemplos se proveen para ilustrar la invención con detalle adicional y representa la síntesis típica de los compuestos de fórmula (I). Los nombres de los compuestos de la presente invención generalmente se proveen por ChemDraw Ultra® 10.0.

20

PREPARACION 1

4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

5



Se calienta la mezcla de 1-cloro-4-(4-fluorofenil)ftalazina (5.0 g, 19.3 mmol), 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (5.03 g, 25.1 mmol), y trietilamina (8.1 ml, 59.0 mmol) en DMSO (97 ml) a 115°C durante 3 días. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se enjuaga con CH₂Cl₂. Se extrae con Et₂O. Se lava la capa orgánica con agua (2x), entonces se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo resultante por medio de cromatografía instantánea de gel de sílice (gradiente de 0 a 20% EtOAc en CH₂Cl₂) para proveer el compuesto del título como una espuma amarillo pálido (7.05 g, 84%). ES/MS m/z 423.2 (M+1).

20

Procedimiento alterno:

Se añade 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (276 g, 1.38 mol) a una suspensión de 1-cloro-4-(4-fluorofenil)ftalazina (275 g, 1.06 mol) y diisopropiletilamina (346 ml, 1.99 mol) en DMSO (2.56 l) a 25°C. Se calienta la mezcla a 102°C durante 9 horas. Se

25

enfri a la reacción a 25 C y se agita durante 48 horas. Se añade la mezcla a EtOAc (2.5 l) y agua (3.5 l). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 2.0 l). Se combinan las capas orgánicas, se lavan con agua (2.5 l) y se concentran a una espuma color marrón. Se disuelve la espuma en acetonitrilo (1.0 l) y se enfri a a 1 C durante 30 minutos. Se filtra el precipitado para obtener un sólido color tostado. Se concentra el licor madre y se hace lechada del residuo en acetonitrilo (500 ml) durante 30 minutos. Se filtra la mezcla para obtener un sólido color tostado. Se combinan los precipitados sólidos y se secan en un horno de vacío (14 torr, 25 C) durante 25 horas para obtener el compuesto del título como un sólido color tostado (435 g, 96%). ES/MS m/z 423.0 (M+1).

Las piperazinilftalazinas se preparan en el cuadro de abajo esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1, usando 1.5 equivalentes de la piperazina sustituida apropiadamente y 3-5 equivalentes de trietilamina a una temperatura de 115 a 150 C durante 3 a 6 días.

5

10

15

20 *uso de DMF como el solvente

No de Prep.	Nombre químico	Estructura	LC-ES/MS m/z
2	4-(4-(4-fluorofenil)ftalazina-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo		423.2 (M+1)
3	4-(4-(4-fluorofenil)ftalazina-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo		423.2 (M+1)
4*	4-(4-(4-fluorofenil)ftalazina-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo		423.2 (M+1)
5	4-(4-(4-fluorofenil)ftalazina-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo		423.0 (M+1)
6	4-(4-(4-fluorofenil)ftalazina-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo		423.0 (M+1)

Procedimiento alternativo para la preparación 2

Se añade 1-cloro-4-(4-fluorofenil)ftalazina (200 g, 773 mmol) a una solución de 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (232 g, 1.16 mmol), diisopropiletilamina

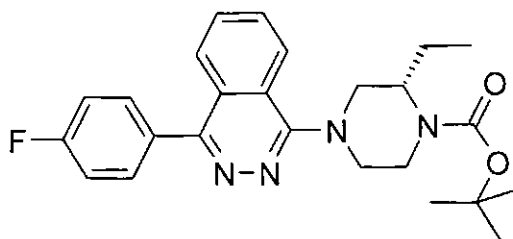
(674 ml, 28.1 mol), y DMSO (2.0 l). Se calienta la mezcla a 120°C durante 60 horas. Se enfría la mezcla a 25°C, se vierte en agua helada (3.0 l) y se filtra. Se colectan los sólidos, se disuelven en CH₂Cl₂ (2.0 l) y se extraen con agua (2.0 l).
 5 Se concentra la fase orgánica y se añade a un tapón de sílice (3.0 kg de sílice) se eluye con THF 3% en CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (126 g, 38%).
 ES/MS m/z 423.0 (M+1).

10

PREPARACION 7

2-etil-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)piperazina-1-
carboxylato de (S)-terc-butilo

15

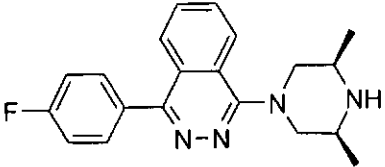


Se calienta la mezcla de 1-cloro-4-(4-fluorofenil)ftalazina (5.02 g, 19.4 mmol), 2-etilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (5.00 g, 23.3 mmol) y K₂CO₃
 20 (5.38 g, 38.9 mmol) en DMSO (75 ml) a 120°C durante 1 día. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se enjuaga con EtOAc. Se extrae con EtOA. Se lava la capa orgánica con agua (2 x), entonces con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo resultante por
 25 medio de cromatografía instantánea de gel de sílice

(gradiente de 20 a 80% EtOAc en hexanos) para proveer el compuesto del título (5.11 g, 60%). ES/MS m/z 437.2 (M+1).

La piperazinilftalazina se prepara en el cuadro de abajo esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 7, usando cis-2,6-dimetilpiperazina.

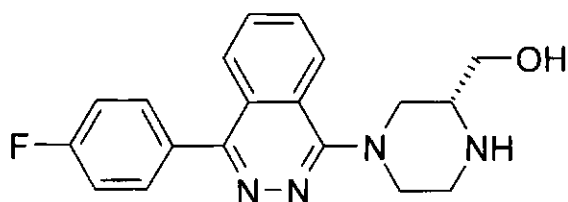
10

No. de prep	Nombre químico	Estructura	ES/MS m/z
8	1-(cis-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)ftalazina		337.2 (M+1)

PREPARACION 9

(R) - (4 - (4 - (4-Fluorofenil)ftalazin-1-il)piperazin-2-il)metanol

15



Se disuelve 1-cloro-4-(4-fluorofenil)ftalazina (0.1 g, 0.9 mmol), (R)-piperazin-2-ilmetanol (0.07 g, 0.58 mmol) y diisopropiletilamina (0.34 ml, 1.93 mmol) en DMSO (1 ml). Se agita la reacción a 120°C durante 64 horas. Se purifica la mezcla de reacción por medio de cromatografía instantánea de gel de sílice (0-10% 2M amoníaco/MeOH en CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (0.11 g, 84%).

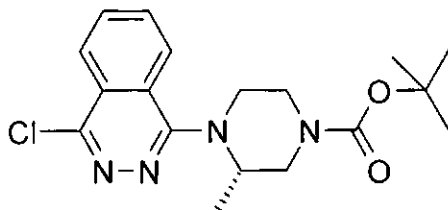
ES/MZ m/z 339.0 (M+1).

Se preparan la piperazinilftalazinas en el cuadro de abajo esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 9, usando la piperazina sustituida apropiadamente.

No. de Prep.	Nombre químico	Estructura	ES/MS m/z
10	(S) - (4 - (4 - (4 - fluorofenil)ftalazin-1-il)piperazin-2-il)metanol		339.0 (M+1)
11	1 - ((2S,5S) - 2,5 - dimetilpiperazin-1-il) - 4 - (4 - fluorofenil)ftalazina		337.0 (M+1)
12	1 - (cis-2,5 - dimetilpiperazin-1-il) - 4 - (4 - fluorofenil)ftalazina (mezcla racémica)		337.0 (M+1)
13	1 - (trans-2,5 - dimetilpiperazin-1-il) - 4 - (4 - fluorofenil)ftalazina (mezcla racémica)		337.0 (M+1)

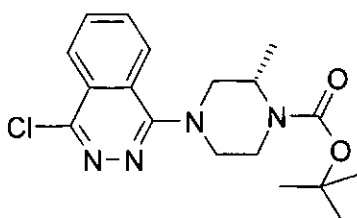
PREPARACION 144-(4-cloroftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de
(S)-terc-butilo

5



Se calienta una mezcla de 1,4-dicloroftalazina
(10.0 g, 50.2 mmol), 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-
10 terc-butilo (15.1 g, 75.4 mmol) y trietilamina (21.0 ml,
150.7 mmol) en DMSO (200 ml) a 120°C durante 2 días. Se
vierte la mezcla de reacción en agua, se enjuaga con CH₂Cl₂.
Se extrae con Et₂O. Se lava la capa orgánica con agua (2 x),
se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. Se
15 purifica el residuo resultante por medio de cromatografía
instantánea de gel de sílice (gradiente de 0 a 20% EtOAc en
CH₂Cl₂) para proveer el compuesto del título como un sólido
amarillo pálido (6.0 g, 33%). ES/MS m/z (³⁵Cl) 363.0 (M+1).

20

PREPARACION 154-(4-cloroftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de
(S)-terc-butilo

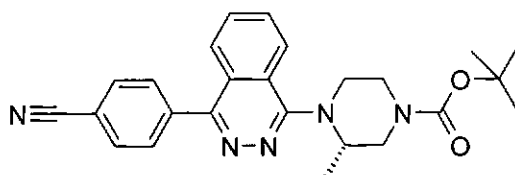
Se calienta una mezcla de 1,4-dicloroftalazina (7.80 g, 39.2 mmol), 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (4.98 g, 24.9 mmol) y trietilamina (10.3 ml, 73.9 mmol) en DMSO (110 ml) a 80°C durante 18 horas. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se enjuaga con EtOAc. Se extrae con EtOAc. Se lava la capa orgánica con agua (2 x) y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo resultante por medio de cromatografía instantánea de gel de sílice (gradiente de 20 a 80% EtOAc en hexanos) para proveer el compuesto del título (4.13 g, 46%). ES/MS m/z (³⁵Cl) 363.0 (M+1).

10

15

PREPARACION 16

20 4-(4-(4-cianofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



25 Se calienta una mezcla de 4-(4-cloroftalazin-1-il)-

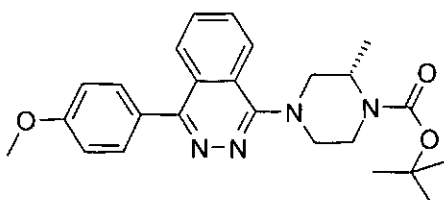
- 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (4.0 g, 11.0 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (2.43 g, 16.5 mmol), carbonato de cesio (14.4 g, 44.1 mmol) y (SP-4-1)-bis[bis(1,1-dimetiletil)(4-metoxifenil)fosfina-κP]dicloro-
- 5 paladio (J. Org. Chem. 2007, 72, 5104-5112) (75.4 mg, 0.11 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) y agua (20 ml) a 90°C durante la noche. Se divide la mezcla de reacción entre agua y CH₂Cl₂. Se extrae la capa acuosa con CH₂Cl₂. Se seca la capa orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida.
- 10 Se purifica el residuo resultante por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice (gradiente de 0 a 20% EtOAc en CH₂Cl₂) para proveer el compuesto del título como una espuma color naranja ligero (4.46 g, 94%). ES/MS m/z 430.2 (M+1).

- Se preparan las piperazinilftalazinas en el cuadro
- 15 posterior esencialmente siguiendo el siguiente procedimiento descrito en la preparación 16, usando la 4-cloroftalazina apropiada y ácido borónico. Preparaciones degas 19-20 antes de añadir bis(di-terc-butyl(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio(II) como el catalizador, y se calientan las
- 20 mezclas resultantes a 90°C durante 72 horas.

No. de prep.	Nombre químico	Estructura	LC-ES/MS m/z
5 17	3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo		405.2 (M+1)
18	4-(4-(4-cianofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo		430.2 (M+1)
10 19	2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo		405.2 (M+1)
15 20	2-metil-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo		473.2 (M+1)

PREPARACION 21

20 4-(4-(4-metoxifenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

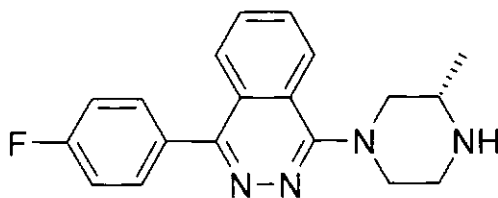


25 Se trata una mezcla desgasificada de 4-(4-cloroftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-

terc-butilo (0.81 g, 2.23 mmol), ácido 4-metoxibencenoborónico (1.07 g, 7.05 mmol) y fluoruro de cesio (1.05 g, 6.94 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) con cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (0.27 g, 0.33 mmol). Se calienta la mezcla resultante a 95°C durante la noche. La división de la mezcla de reacción entre agua y EtOAc. Se extrae la capa acuosa con EtOAc. Se lava la porción orgánica con agua y salmuera, se seca sobre NaSO₄ y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo resultante por medio de cromatografía instantánea de gel de sílice (gradiente de 15 a 70% EtOAc en hexanos para proveer el compuesto del título (0.94 g, 96%). ES/MS m/z 435.2 (M+1).

PREPARACION 22

(S)-1-(4-Fluorofenil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)ftalazina



Se trata una solución de 4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (7.05 g, 16.2 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) con 4M HCl en 1,4-dioxano (25 ml). Se añade MeOH para disolver el precipitado resultante y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en MeOH y se

vierte sobre una columna Varian® SCX 50 g. Se enjuaga con MeOH y CH₂Cl₂, entonces se eluye el producto con 1:1 CH₂Cl₂:2M amoníaco en MeOH. Se concentra el eluyente bajo presión reducida para proveer el compuesto del título como una espuma
5 amarilla pálida (4.83 g, 93%). ES/MS m/z 323.3 (M+1).

Procedimiento alternativo para la preparación 22

Se enfría metanol (2.82 l) a 0°C vía un baño de acetona/agua 1:1 con hielo seco, y se añade cloruro de
10 acetilo (142 ml, 2.0 mol) gota a gota alrededor de un periodo de 30 minutos, manteniendo la temperatura debajo de 15°C durante la adición. Se agita la mezcla durante 15 minutos. Se añade (S)-terc-buti-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-
metilpiperazina-1-carboxilato (282 g, 667 mmol) en una
15 porción. Se agita la mezcla durante 12 h a 25°C. Se concentra y se disuelve el residuo en agua (3.0 l). Se añade NaHCO₃ sólido hasta que el pH es 7. Se extrae el producto con CH₂Cl₂ (2 x 2.0 l), se combinan las capas orgánicas, y se concentran para proporcionar el compuesto del título como una espuma
20 rompible color pardo en rendimiento cuantitativo (236 g, >100%). ES/EM m/z 323.0 (M+H).

Se preparan las piperazinilftalazinas en el cuadro posterior al seguir esencialmente el procedimiento descrito en la preparación 22, usando la piperazinilftalazina boc-
25 protegida apropiada con tiempos de reacción de 2 h toda la

noche. Para las preparaciones 30-34 se usa MeOH como solvente.

No. ej.	Nombre químico	Estructura	LC-ES/EM m/z
5	23	(S)-1-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)ftalazina	323.2 (M+1)
	24	(R)-1-(4-fluorofenil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)ftalazina	323.2 (M+1)
10	25	(R)-1-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)ftalazina	323.2 (M+1)
	26	(±)-1-(4-fluorofenil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)ftalazina	323.0 (M+1)
15	27	(±)-1-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)ftalazina	323.0 (M+1)
	28	(S)-1-(2-metilpiperazin-1-il)-4-fenilftalazina	305.2 (M+1)
	29	(S)-4-(4-(2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzonitrilo	330.2 (M+1)
20	30	(S)-1-(3-etilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)ftalazina	337.2 (M+1)
	31	(S)-1-(3-metilpiperazin-1-il)-4-fenilftalazina	305.2 (M+1)

5

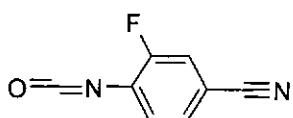
No. de prep.	Nombre químico	Estructura	LC-ES/EM m/z
32	(S)-1-(3-Metilpiperazin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazina		373.2 (M+1)
33	(S)-4-(4-(3-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzonitrilo		330.2 (M+1)
34	(S)-1-(4-metoxifenil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)ftalazina		335.2 (M+1)

10

PREPARACION 35

3-fluoro-4-isocianatobenzonitrilo

15



20

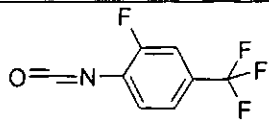
Se enfría una solución de trifosgeno (1.09 g, 3.67 mmol) en tolueno (20 ml) en un baño de agua helada. Se trata con una solución de 4-amino-3-fluorobenzonitrilo (1.36 g, 10.0 mmol) y trietilamina (2.8 ml, 20.0 mmol) en tolueno (30 ml) gota a gota. Se calienta la mezcla resultante a 70°C durante 5 horas. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtra el sólido. Se concentra el filtrado bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanco (1.44 g, 84%) que se usa sin purificación adicional.

25

GC/EM m/z 162 (M⁺).

Se prepara el isocianato conocido en el cuadro posterior de la anilina apropiada, al seguir esencialmente el procedimiento descrito en la preparación 35.

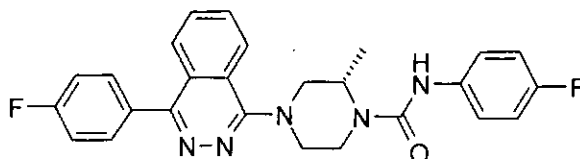
5

No. de prep.	Nombre químico	Estructura	LC-ES/EM m/z
36	2-fluoro-1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno		205 (M ⁺)

EJEMPLO 1

10

Clorhidrato de (S)-N-(4-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida



HCl

15

Se tratar una solución de (S)-1-(4-fluorofenil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)ftalazina (1.0 g, 3.1 mmol) en CH₂Cl₂ (31 ml) con 1-fluoro-4-isocianatobenceno (0.42 ml, 3.72 mmol). Se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se tritura el residuo con Et₂O y se filtra. Se enjuaga el sólido con pentano y después se seca en un horno de vacío a 45°C. Se disuelve el sólido en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH y se trata con 3 eq de HCl 1M en Et₂O. Se agita la mezcla resultante, se concentra bajo presión reducida, y se seca en un horno de vacío a 45°C para producir la sal clorhidrato del título como

25

una espuma amarilla (1.5 g, 98%). ES/EM m/z 460.0 (M+1).

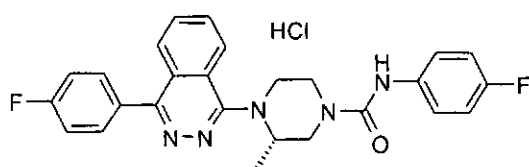
Procedimiento alternativo para el ejemplo 1

Se añade 1-fluoro-4-isocianatobenceno (105 ml, 930
5 mmol) gota a gota alrededor de 1 hora a una solución de (S)-
1-(4-fluorofenil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)ftalazina (300 g,
930 mmol) en CH₂Cl₂ (4.5 l) a 25°C. Se agita la mezcla durante
25 minutos, y se concentra a una espuma. Se suspende la
espuma en MTBE (3.0 l), y se lava la torta húmeda con MTBE
10 (500 ml). Se concentra el licor madre a un aceite. Se
suspende el aceite en acetato de etilo (2.0 l) para
proporcionar un sólido y se filtra. Se combinan los sólidos
filtrados y se secan para obtener el compuesto del título
como un sólido color canela (344 g, 80%). Se suspende el
15 sólido (327 g, 711 mmol) en isopropanol (3.27 l) a 42°C y se
trata con HCl 4M en 1,4-dioxano (177 ml, 711 mmol). Se
calienta la mezcla resultante a 60°C durante 30 minutos. Se
enfria a 25°C lentamente alrededor de 2 horas. Se filtra y se
lava la torta caliente con isopropanol (200 ml) y heptano
20 (200 ml). Se seca la torta en un horno de vacío (12 torr,
35°C, 2 h) para obtener el compuesto del título como un
sólido amarillo pálido (308 g, 87%).

ES/EM m/z 460.0 (M+1).

EJEMPLO 2Clorhidrato de (S)-N-(4-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

5



Se trata una solución de (S)-1-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)ftalazina (0.5 g, 1.55 mmol) en CH_2Cl_2 (15.5 ml) con 1-fluoro-4-isocianatobenceno (0.194 ml, 1.71 mmol). Se agita toda la noche a temperatura ambiente. Se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía en gel de sílice instantánea (gradiente de 0 a 3% amoníaco 2M/MeOH en CH_2Cl_2). Se disuelve la base libre purificada en una mezcla de CH_2Cl_2 y MeOH y se trata con 3 eq de HCl 1M en Et_2O . Se agita la mezcla resultante, se concentra bajo presión reducida, y se seca en un horno de vacío a 45°C para producir la sal clorhidrato del título como una espuma amarilla (0.72g, 94%). ES/EM m/z 460.0 (M+1).

20

Procedimiento alternativo para el ejemplo 2

Se añade 1-fluoro-4-isocianatobenceno (27.9 ml, 245 mmol) gota a gota alrededor de 1 hora a una solución de (S)-1-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)ftalazina (72 g, 223 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml) a 25°C . Se agita la mezcla durante 25 minutos y se concentra a una espuma. Se añade

25

cloruro de acetilo (16.5 ml, 231 mmol) a metanol a 0°C y se agita durante 5 minutos. Se añade la espuma a la solución de metanol y se agita durante 1 hora. Se concentra la solución a una espuma. Se suspende la espuma en acetonitrilo (200 ml) y
5 CH₂Cl₂ (30 ml), se filtra y se colecta el compuesto del título como un sólido amarillo (91 g, 86%). ES/EM m/z 460.0 (M+1).

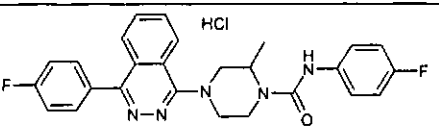
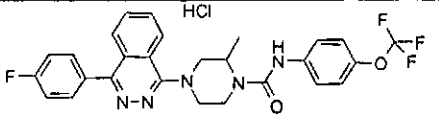
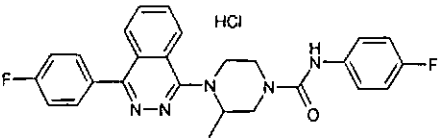
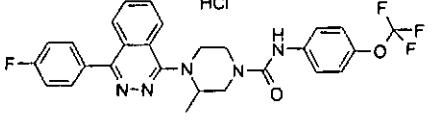
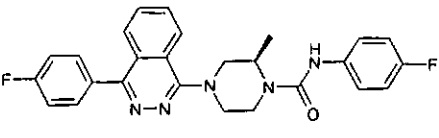
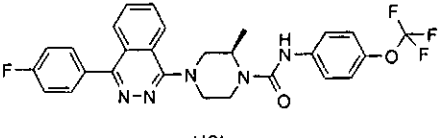
Se preparan las ureas en el cuadro posterior por esencialmente los procedimientos descritos en el ejemplo 1 o ejemplo 2, usando piperazinilftalazina apropiada y un exceso
10 ligero de isocianato apropiado. Tiempos de reacción varían de 0.5 h a 3d. Los compuestos de purificación mediante trituración (con Et₂O o CH₂Cl₂:hexanos 1:1) o mediante cromatografía en gel de sílice instantánea. Por ejemplo, 57-
60 y 66-69, se purifica mediante cromatografía de fase
15 inversa guiada de masa (Columna Waters XBridge C18 ODB EM HPLC, 30 x 75 mm, tamaño de partícula 5 µm, gradiente de 20 a 70% de acetonitrilo en agua, que contiene bicarbonato de amonio 0.01M, en velocidad de flujo de 85 ml/min). Para los
ejemplos 75-82, el uso de isocianatos crudos (Preparaciones
20 35-36) en 1.5-2 veces en exceso. Para los ejemplos 18, 29 y 38 omiten MeOH del procedimiento de formación de sal HCl.

5

10

15

20

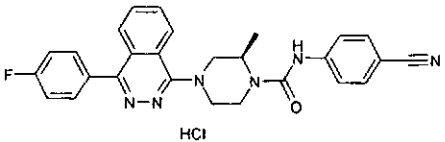
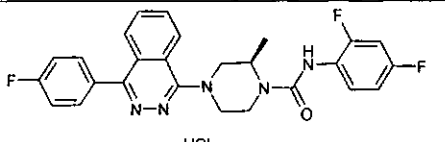
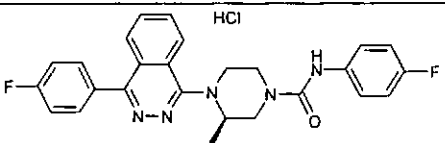
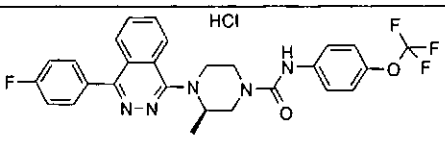
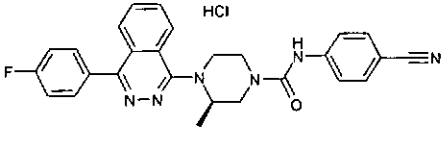
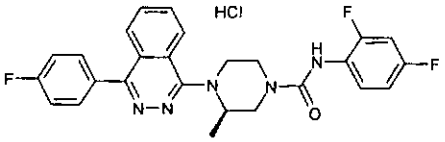
No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
3	Clorhidrato de $(\pm)$ -N-(4-Fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida		460.0 (M+1)
4	Clorhidrato de $(\pm)$ -4-(4-(4-Fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metil-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida		526.0 (M+1)
5	Clorhidrato de $(\pm)$ -N-(4-Fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		460.0 (M+1)
6	Clorhidrato de $(\pm)$ -4-(4-(4-Fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metil-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida		526.0 (M+1)
7	Clorhidrato de (R)-N-(4-Fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida		460.2 (M+1)
8	Clorhidrato de (R)-4-(4-(4-Fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metil-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida		526.2 (M+1)

5

10

15

20

No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
9	Clorhidrato de (R)-N-(4-Cianofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida		467.2 (M+1)
10	Clorhidrato de (R)-N-(2,4-Difluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida		478.2 (M+1)
11	Clorhidrato de (R)-N-(4-Fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		460.2 (M+1)
12	Clorhidrato de (R)-4-(4-(4-Fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metil-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida		526.2 (M+1)
13	Clorhidrato de (R)-N-(4-Cianofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		467.2 (M+1)
14	Clorhidrato de (R)-N-(2,4-Difluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		478.2 (M+1)

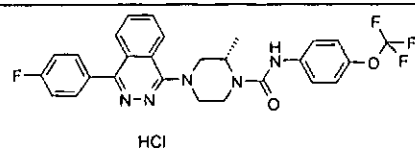
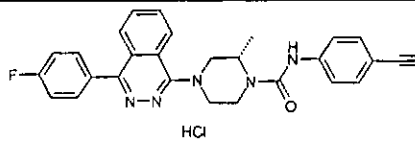
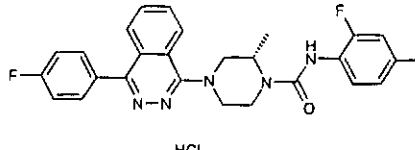
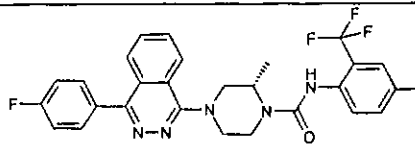
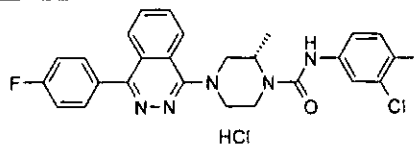
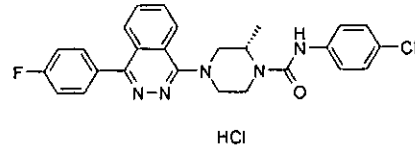
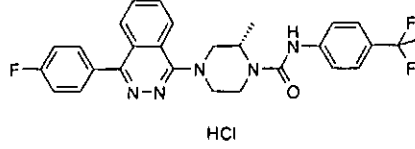
5

10

15

20

25

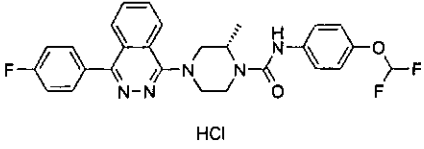
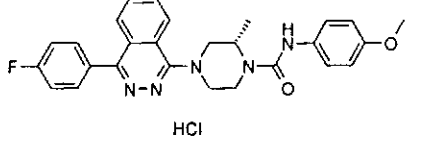
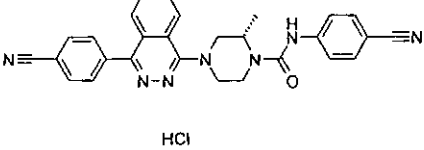
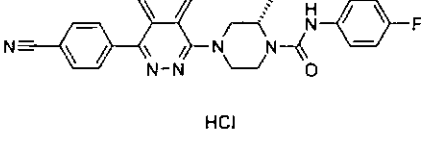
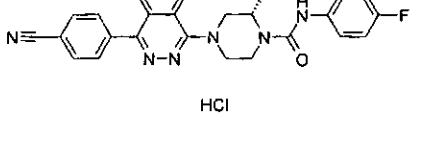
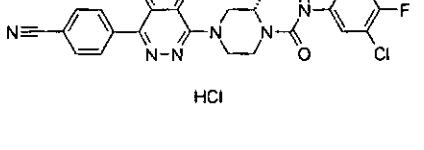
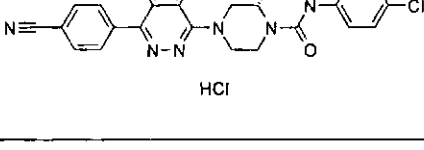
No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
15	Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-Fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metil-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida	 HCl	526.2 (M+1)
16	Clorhidrato de (S)-N-(4-Cianofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	467.2 (M+1)
17	Clorhidrato de (S)-N-(2,4-Difluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	478.2 (M+1)
18	Clorhidrato de (S)-N-(4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	528.0 (M+1)
19	Clorhidrato de (S)-N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	³⁵ Cl 494.0 (M+1)
20	Clorhidrato de (S)-N-(4-Clorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	³⁵ Cl 476.0 (M+1)
21	Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida	 HCl	510.0 (M+1)

5

10

15

20

No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
22	Clorhidrato de (S)-N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	508.0 (M+1)
23	Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-Fluorofenil)ftalazin-1-il)-N-(4-metoxifenil)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	472.0 (M+1)
24	Clorhidrato de (S)-N-(4-Cianofenil)-4-(4-(4-cianofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	474.2 (M+1)
25	Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-cianofenil)ftalazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	467.2 (M+1)
26	Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-cianofenil)ftalazin-1-il)-N-(2,4-difluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	485.0 (M+1)
27	Clorhidrato de (S)-N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(4-(4-cianofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	³⁵ Cl 500.8 (M+1)
28	Clorhidrato de (S)-N-(4-Clorofenil)-4-(4-(4-cianofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	³⁵ Cl 483.0 (M+1)

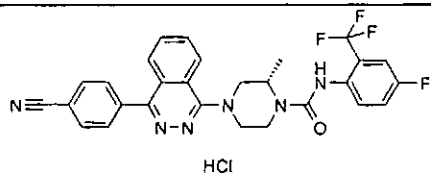
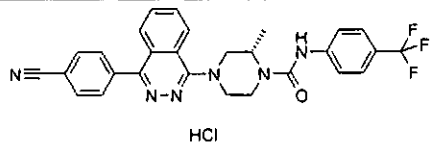
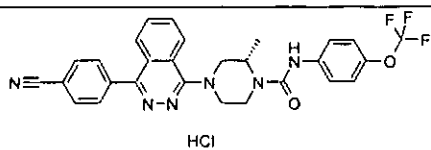
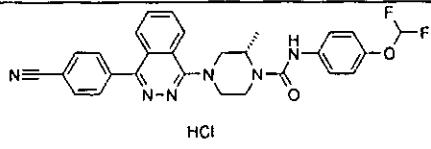
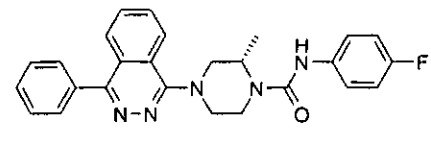
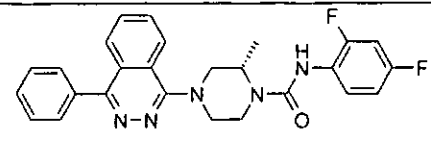
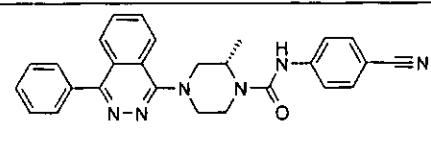
5

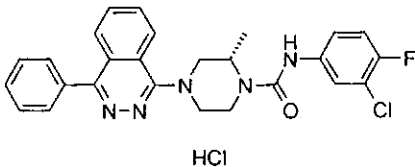
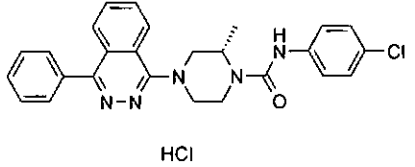
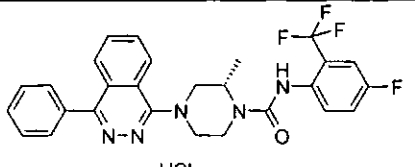
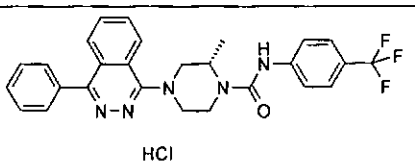
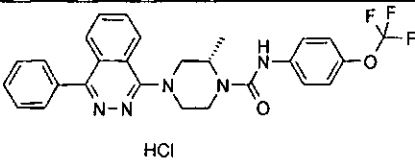
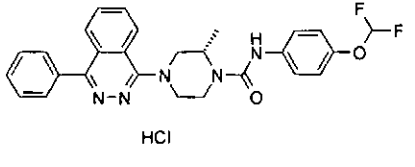
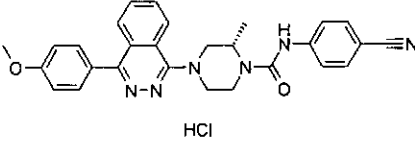
10

15

20

25

No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
29	Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-Cianofenil)ftalazin-1-il)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpiperazina-1-carboxamida		535.0 (M+1)
30	Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-Cianofenil)ftalazin-1-il)-2-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida		517.0 (M+1)
31	Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-Cianofenil)ftalazin-1-il)-2-metil-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida		533.0 (M+1)
32	Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-Cianofenil)ftalazin-1-il)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpiperazina-1-carboxamida		515.0 (M+1)
33	Clorhidrato de (S)-N-(4-Fluorofenil)-2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		442.2 (M+1)
34	Clorhidrato de (S)-N-(2,4-Difluorofenil)-2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		460.2 (M+1)
35	Clorhidrato de (S)-N-(4-Cianofenil)-2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		449.2 (M+1)

No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
36	Clorhidrato de (S)-N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		³⁵ Cl 476.0 (M+1)
37	Clorhidrato de (S)-N-(4-Clorofenil)-2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		³⁵ Cl 458.0 (M+1)
38	Clorhidrato de (S)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		510.0 (M+1)
39	Clorhidrato de (S)-2-Metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida		492.0 (M+1)
40	Clorhidrato de (S)-2-Metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida		508.0 (M+1)
41	Clorhidrato de (S)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		490.0 (M+1)
42	Clorhidrato de (S)-N-(4-cianofenil)-4-(4-(4-metoxifenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida		478.8 (M+1)

3

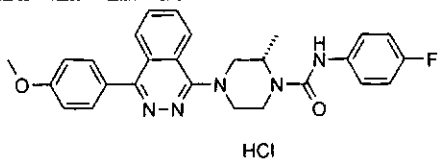
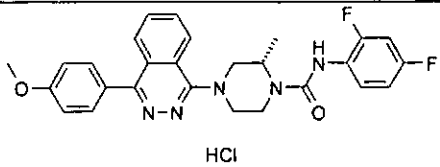
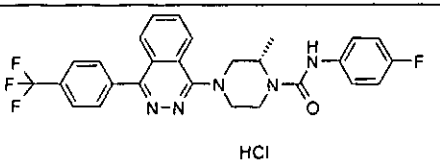
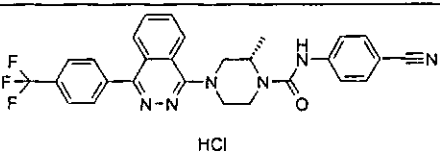
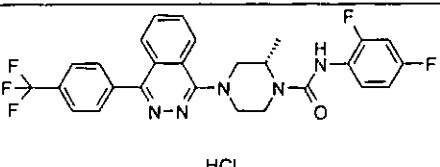
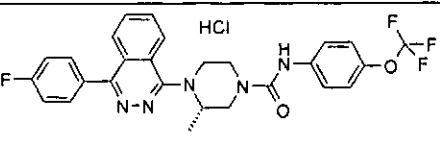
5

10

15

20

25

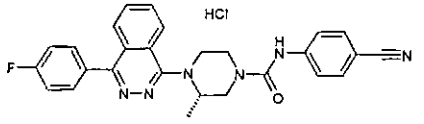
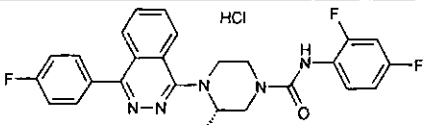
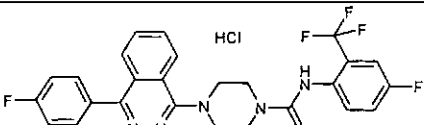
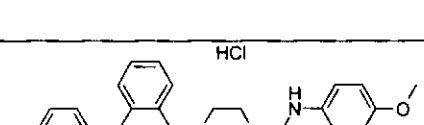
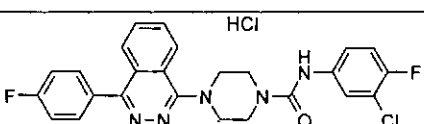
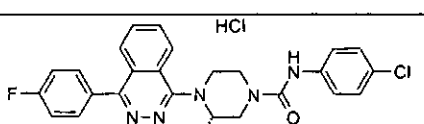
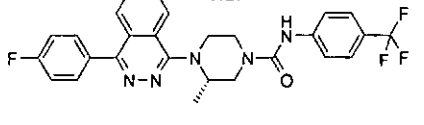
No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
43	Clorhidrato de (S)-N-(4-fluorofenil)-4-(4-(4-metoxifenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	472.2 (M+1)
44	Clorhidrato de (S)-N-(2,4-Difluorofenil)-4-(4-(4-metoxifenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida	 HCl	490.2 (M+1)
45	Clorhidrato de (S)-N-(4-fluorofenil)-2-metil-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida	 HCl	510.2 (M+1)
46	Clorhidrato de (S)-N-(4-cianofenil)-2-metil-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida	 HCl	517.2 (M+1)
47	Clorhidrato de (S)-N-(2,4-difluorofenil)-2-metil-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida	 HCl	528.0 (M+1)
48	Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metil-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida	 HCl	526.2 (M+1)

5

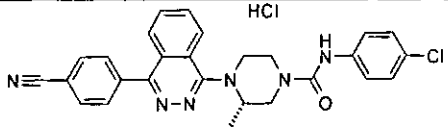
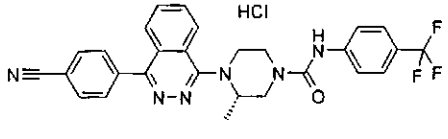
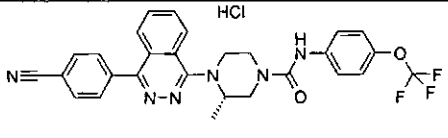
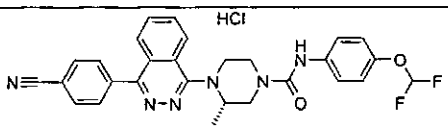
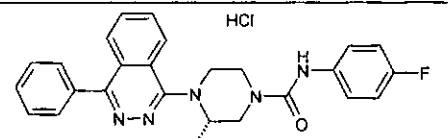
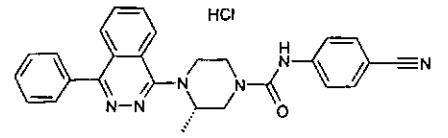
10

15

20

No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
49	Clorhidrato de (S)-N-(4-cianofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		467.2 (M+1)
50	Clorhidrato de (S)-N-(2,4-Difluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		478.2 (M+1)
51	Clorhidrato de (S)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		528.0 (M+1)
52	Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-N-(4-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		472.0 (M+1)
53	Clorhidrato de (S)-N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		³⁵ Cl 494.0 (M+1)
54	Clorhidrato de (S)-N-(4-clorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamide		³⁵ Cl 476.0 (M+1)
55	Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida		510.0 (M+1)

No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
5	56 Clorhidrato de (S)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		508.0 (M+1)
	57 Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-Cianofenil)ftalazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		467.0 (M+1)
10	58 Clorhidrato de (S)-N-(4-cianofenil)-4-(4-(4-cianofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		474.0 (M+1)
	59 Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-Cianofenil)ftalazin-1-il)-N-(2,4-difluorofenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		485.2 (M+1)
15	60 Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-cianofenil)ftalazin-1-il)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		535.0 (M+1)
20	61 Clorhidrato de (S)-N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(4-(4-cianofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		³⁵ Cl 501.0 (M+1)

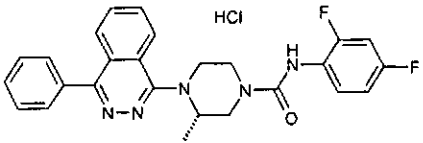
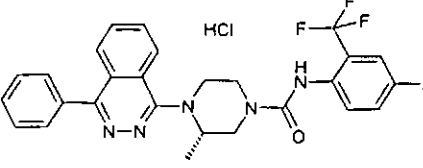
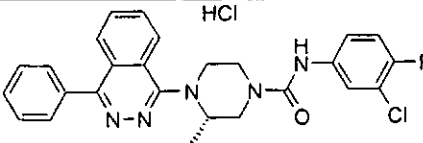
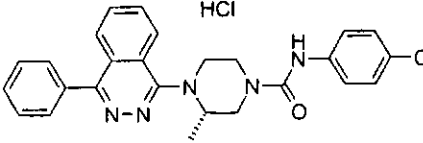
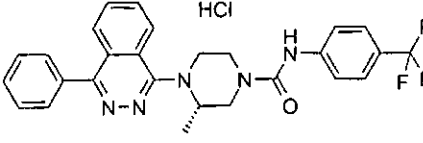
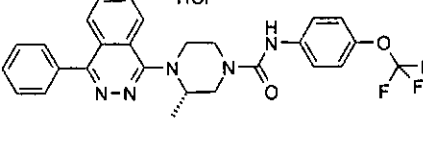
No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
5	62 Clorhidrato de (S)-N-(4-Clorofenil)-4-(4-(4-cianofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		³⁵ Cl 483.0 (M+1)
	63 Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-Cianofenil)ftalazin-1-il)-3-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida		517.0 (M+1)
10	64 Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-Cianofenil)ftalazin-1-il)-3-metil-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida		533.0 (M+1)
15	65 Clorhidrato de (S)-4-(4-(4-Cianofenil)ftalazin-1-il)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		515.0 (M+1)
	66 Clorhidrato de (S)-N-(4-fluorofenil)-3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		442.2 (M+1)
20	67 Clorhidrato de (S)-N-(4-cianofenil)-3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		449.2 (M+1)

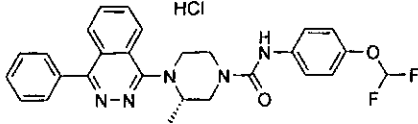
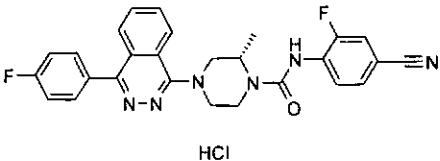
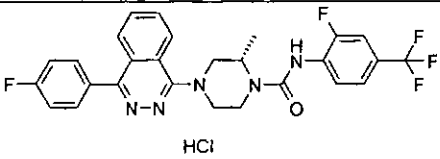
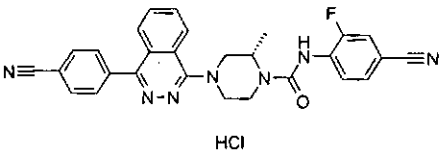
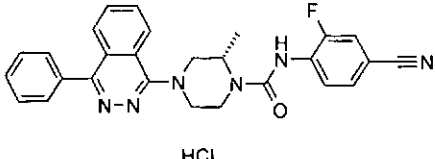
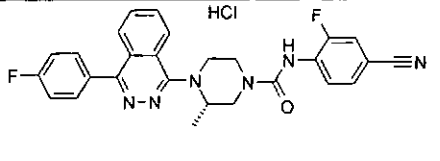
5

10

15

20

No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
68	Clorhidrato de (S)-N-(2,4-difluorofenil)-3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		460.0 (M+1)
69	Clorhidrato de (S)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		510.0 (M+1)
70	Clorhidrato de (S)-N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		³⁵ Cl 476.0 (M+1)
71	Clorhidrato de (S)-N-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		³⁵ Cl 458.0 (M+1)
72	Clorhidrato de (S)-3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil) piperazina-1-carboxamida		492.0 (M+1)
73	Clorhidrato de (S)-3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxamida		508.0 (M+1)

No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
5	74 Clorhidrato de (S)-N-(4-(Difluorometoxi)fenil)-3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		490.0 (M+1)
10	75 Clorhidrato de (S)-N-(4-ciano-2-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida		484.8 (M+1)
10	76 Clorhidrato de (S)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida		528.0 (M+1)
15	77 Clorhidrato de (S)-N-(4-Ciano-2-fluorofenil)-4-(4-(4-cianofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida		492.0 (M+1)
20	78 Clorhidrato de (S)-N-(4-Ciano-2-fluorofenil)-2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		467.0 (M+1)
20	79 Clorhidrato de (S)-N-(4-ciano-2-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		484.8 (M+1)

5

10

15

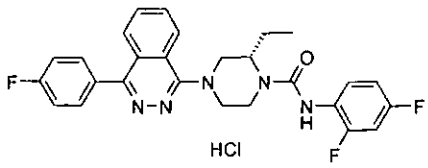
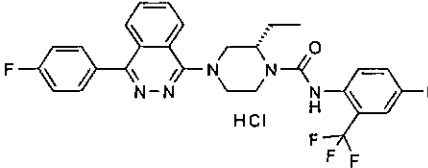
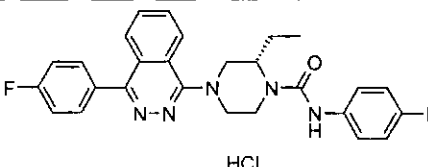
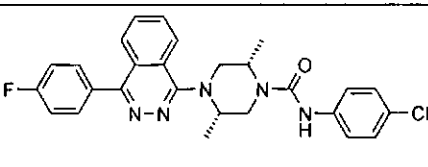
20

No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
80	Clorhidrato de (S)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		528.0 (M+1)
81	Clorhidrato de (S)-N-(4-ciano-2-fluorofenil)-4-(4-(4-cianofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida		492.0 (M+1)
82	Clorhidrato de (S)-N-(4-ciano-2-fluorofenil)-3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		467.0 (M+1)
83	Clorhidrato de N-(4-cianofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxamida		481.2 (M+1)
84	Clorhidrato de N-(4-Fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxamida		474.2 (M+1)
85	Clorhidrato de (S)-N-(4-cianofenil)-2-etil-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		481.2 (M+1)

5

10

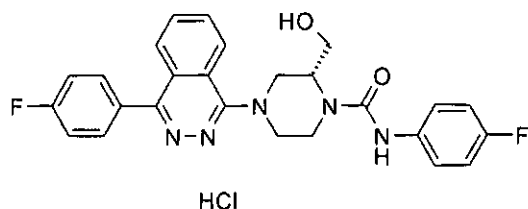
15

No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
86	Clorhidrato de (S)-N-(2,4-difluorofenil)-2-etil-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		492.2 (M+1)
87	Clorhidrato de (S)-2-etil-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		542.2 (M+1)
88	Clorhidrato de (S)-2-etil-N-(4-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxamida		474.2 (M+1)
89	Clorhidrato de (2S,5S)-N-(4-cianofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida		481.0 (M+1)

EJEMPLO 90

Clorhidrato de (R)-N-(4-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxamida

5



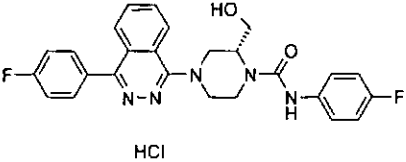
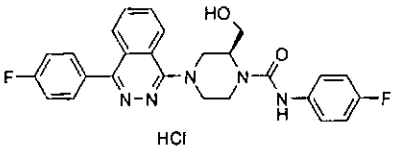
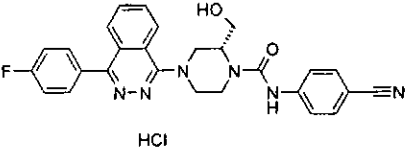
Se trata una solución de (R)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)piperazin-2-il)-metanol (0.15 g, 0.44 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) con 1-fluoro-4-isocianatobenceno (0.04 g, 0.31 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentra la mezcla de reacción. Se purifica el residuo resultante mediante cromatografía en gel de sílice instantánea (0-50% de EtOAc en hexanos, después se intercambia a 3% de MeOH en CH₂Cl₂) para producir un sólido. Se disuelve el sólido en MeOH (1 ml) y se trata con HCl acuoso 1N (0.13 ml, 0.13 mmol). Se concentra la solución para obtener el compuesto del título como un sólido (0.065 g, 29%). ES/EM m/z 476.0 (M+1).

Se preparan las piperazinilftalazina ureas en el cuadro posterior al esencialmente seguir el procedimiento descrito en el ejemplo 90, usando la piperazinilftalazina e isocianato apropiados.

25

5

10

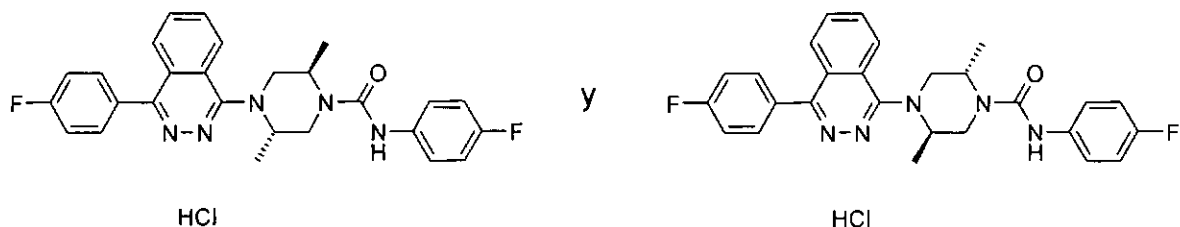
No. ej.	Nombre químico	Estructura	ES/EM m/z
91	Clorhidrato de (R)-N-(4-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxamida		476.0 (M+1)
92	(S)-N-(4-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxamida		476.0 (M+1)
93	(R)-N-(4-cianofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxamida		483.0 (M+1)

EJEMPLOS 94 & 95

15

Clorhidrato de N-(4-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-trans-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida, isómero 1 e isómero 2

20



25

Se trata una solución de 1-(trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)ftalazina (0.3 g, 0.89 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) con 1-fluoro-4-isocianatobenceno (0.17 g, 1.25 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se purifica la mezcla de reacción

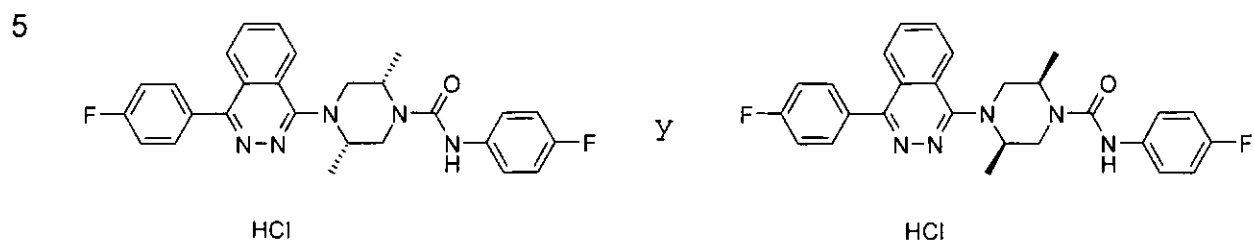
mediante cromatografía en gel de sílice instantánea (0-50% de EtOAc en hexanos). Se mezclan y se concentran las fracciones apropiadas. Se disuelve la mezcla de isómeros de N-(4-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-trans-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida (0.3 g, 0.59 mmol) en MeOH (2 ml). Se separa la mezcla de isómeros trans mediante cromatografía quiral (Chiralcel OJ-H, velocidad de flujo 30 ml/min, detección 225 nm, MeOH:acetonitrilo 6:4). Se colecta primero el pico de elución como el isómero 1 y el segundo pico de elución como el isómero 2. Se mezclan y se concentran las fracciones apropiadas. Se disuelven los isómeros separados en MeOH (1 ml) y se tratan cada solución con 1 equivalente de HCl acuoso 1N. Se concentra para proporcionar sales de clorhidrato del isómero I (0.131 g, 44%) y el isómero 2 (0.129 g, 43%).

Isómero 1: ES/EM m/z 474.2 (M+1), 99% ee.

Isómero 2: ES/ME m/z 474.2 (M+1), 99% ee.

EJEMPLOS 96 & 97

Clorhidrato de N-(4-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)cis-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida, isômero 1 e isômero 2



Se preparan los ejemplos 96 y 97, al seguir esencialmente el procedimiento como se describe para los ejemplos 94 y 95, usando la mezcla de cis-dimetilpiperazinas a partir de la preparación 12. Se separa la mezcla de cis-isómeros mediante HPLC quiral y produce las sales HCl para proporcionar el isómero 1 (0.21 g, 34%) y el isómero 2 (0.20 g, 33%).

Isómero 1: ES/EM m/z 474.2 (M+1), 95% ee.

Isómero 2: ES/EM m/z 474.2 (M+1), 92% ee.

Biología

20 Hedgehog Se ha implicado como un factor de supervivencia para los siguientes cánceres: carcinoma de célula basal; cánceres del tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago, páncreas, y tracto biliar); cáncer de próstata, cáncer de mama; cáncer de pulmón de célula pequeña; 25 cáncer de pulmón de célula no pequeña; linfoma de célula B;

mieloma múltiple; cáncer gástrico; cáncer ovárico; cáncer colorrectal; cáncer del hígado, melanoma, cáncer de riñón, y cáncer cerebral.

Elementos de la trayectoria de Hedgehog se han
5 acertado por ser objetivos de fármaco potenciales para el
tratamiento de cánceres. Una línea celular Daoy establecida
de tumor meduloblastoma (ATCC, HTB-186), es sensible a
ligandos Hh. Cuando estas células se tratan con medio
condicionado con Shh añadido exogenosamente, la trayectoria
10 de señalización Hh se activa y resulta en una expresión
incrementada de Gli1. Ciclopamina, un alcaloide aislado del
maíz tipo *lily* *Veratrum californicum* es una antagonista de
hedgehog débil y se ha mostrado que suprime la expresión de
Gli1 en respuesta a estimulación Shh. Observaciones recientes
15 sugieren que la ciclopamina inhibe el crecimiento de células
de meduloblastoma cultivado y aloinjertos. Usando este
sistema de modelo celular Daoy, inhibidores potentes de
trayectorias de señalización de hedgehog se pueden
identificar. Ya que los compuestos de la presente invención
20 son antagonistas de hedgehog, estos son adecuados para tratar
los tipos de tumor mencionados anteriormente.

Determinación de actividad biológica IC₅₀

El siguiente protocolo de ensayo y sus resultados
25 además demuestran la utilidad y eficacia de los compuestos y

métodos de la invención actual. Ensayos funcionales proveen el soporte de que los compuestos de la presente invención exhiben la capacidad de inhibir la señalización de Shh. Todos los ligandos, solventes, y reactivos empleados en el
5 siguiente ensayo son disponibles fácilmente de fuentes comerciales o se pueden preparar fácilmente por una persona con experiencia en la técnica.

Actividad biológica se determina usando un ensayo funcional en células cancerígenas neuronales Daoy y niveles
10 de medida de ácido ribonucleíco Gli1 vía un sistema de ensayo de ADNb (ácido deoxiribonucleico ramificado) (Panomics, Inc., Fremont, CA). Gli se descubre originalmente en una línea celular de glioblastoma y codifica una proteína de dedo de zinc que se activa por la señalización de Shh. La respuesta
15 máxima se obtiene al inducir la transcripción Gli1 en las células Daoy con medio condicionado (riñón embriónico humano, células HEK-293 expresan establemente Shh recombinante) durante 24 horas y después se mide la cantidad de transcripto Gli1 estimulado. La respuesta mínima es la cantidad de
20 transcripto Gli1 inhibido con un compuesto de control en células Daoy que se han estimulado con medio condicionado (riñón embriónico humano, células HEK-293 que expresan establemente Shh recombinante) durante 24 horas.

Ensayo funcional para medición de la inhibición de Gli1 en células Daoy

El sistema de ensayo de ADNb utiliza la tecnología de ADN de cadena ramificada para permitir la amplificación de un ácido ribonucleico objetivo (transcripto). La tecnología emplea tres tipos de sondas de ADNc Gli1-específicas cortas híbridadas sintéticas que determina la especificidad del transcripto objetivo [extensores de captura (CEs), extensores de etiqueta (LEs), y bloqueadores (BLs) que hibridizan como un complejo con los transcriptos objetivo para amplificar la señal de hibridación. La adición del sustrato quimioluminésico durante la etapa de amplificación se permite para la detección usando luminiscencia.

La línea celular Daoy obtenida de Colección de cultivo tipo americano (ATCC) es una línea celular de tumor neuronal humano sensible a Shh y se establece en 1985 a partir de un tumor medulablastoma cerebelar desmoplástico, una línea celular de tumor relevante fisiológicamente. Niveles endógenos de niveles de transcriptos Gli1 son bajos en células Daoy pero se pueden estimular al usar medio condicionado tomado de las células que sobre-expresan establemente Shh humano (una línea celular HEK-293 establemente transfectada con hShh).

Células Daoy se hacen crecer para confluir en matraces T225 de cultivo de tejido en medio de crecimiento

Daoy que contiene medio esencial mínimo (MEM) más 10% de Suero bovino fetal (FBS) con aminoácidos no esenciales 0.1 mM y 1 mM de piruvato de sodio. Las células se remueven de los matraces T225 usando ácido tripsina etilendiaminotetracético (EDTA), centrifugado, resuspendido en medio y después
5 contado.

Las células Daoy después se siembran en 50,000 células por pozo en medio de crecimiento en placas de cultivo de tejido claras de 96 pozos y se dejan incubar toda la noche
10 a 37°C bajo 5% de dióxido de carbono (CO₂). Las células se lavan una vez en solución salina regulada de pH de fosfato (PBS) seguido por la adición de 100 µl de medio condicionado Shh (Shh-CM) para estimular niveles de expresión Gli1. Shh-CM se diluye para lograr la estimulación máxima usando medio de
15 control de crecimiento -0.1% de FBS/DMEM (Medio Eagle modificado de Dulbeccos). Células Daoy tratadas con Shh-CM después se tratan con varias concentraciones de inhibidores de hedgehog que varían de aproximadamente 1 µM a 0.1 nM. Compuestos de prueba se dejan incubar durante 24 horas a 37°C
20 bajo 5% de CO₂.

La medición del transcripto Gli1 se realiza usando el ensayo Gli1 Quantigene 2.0 como se describe por el fabricante (Panomics, Inc.). Se prepara un regulador de Ph de mezcla de lisis diluido (DLM), que incluye proteinasa K.
25 Después de 24 horas de incubación con el compuesto, las

células se lavan una vez con PBS y 180 μ l de DLM se añaden a las células. La placa celular que contiene el regulador de pH de lisis se sella y se coloca a 55°C durante 30 a 45 minutos. Los lisados de célula resultantes después se trituran 5 veces. Un conjunto de sonda de trabajo que contiene sondas Gli1 se hace al diluir las sondas en DLM de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y después 20 μ l del conjunto de sonda de trabajo se añade a placas de ensayo de ADNb junto con 80 μ l de lisados Daoy. Las placas se sellan y se incuban toda la noche a 55°C. Las placas de ADNb después se procesan de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La señal se cuantifica al leer las placas en un lector Envision Perkin Elmer que detecta luminiscencia. La señal luminiscente es directamente proporcional a la cantidad de transcripto objetivo presente en la muestra.

Los datos de señal luminiscente del ensayo funcional se usan para calcular la IC_{50} para el ensayo in vitro. Los datos se calculan basados en los valores de control máximo (células Daoy tratadas con Shh-CM) y el valor de control mínimo (células Daoy tratadas con Shh-CM y una concentración inhibidora de un compuesto de control, 1 μ m de N-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-clorofenil)-3,5-dimetoxibenzamida). Un cuarto ajuste curva de logística de parámetro se usa para generar los valores de IC_{50} usando

programas de Software ActivityBase versión 5.3, ecuación 205
(Assay Guidance Manual Versión 5.0, 2008, Eli Lilly and
Company y NIH Chemical Genomics center).

Siguiendo el protocolo descrito, los compuestos de
5 la invención ejemplificados aquí despliegan una IC_{50} de <40
nM. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 2 tiene un IC_{50} de
aproximadamente 0.42 nM con un error estándar de 0.21 (n=2)
en el ensayo descrito anteriormente. Estos resultados proveen
evidencia de que los compuestos de la presente invención so
10 antagonistas de hedgehog y, como tal, son útiles como agentes
anticancerígenos.

Ensayo de inhibición de CYP3A4

Muestras de incubación se preparan mediante la
15 adición de una preparación microsomal de hígado humano para
el inhibidor de prueba (concentraciones finales 0.05 mg/ml de
proteína, 10 μ M de inhibidor en 100 nM de $NaPO_4$, regulador de
pH con pH 7.4) se mezclan. Las muestras se pre-incuban por
aproximadamente cinco minutos a 37°C. Siguiendo el periodo de
20 pre-incubación, la reacción se inicia con la adición de una
solución que contiene NADPH y midazolam, como el sustrato de
enzima, (concentración final 1 mM de NADPH, 5 μ M de
midazolam). Después de la adición de solución de NADPH, las
muestras se incuban durante 3 minutos a aproximadamente 37°C.
25 Siguiendo el periodo de incubación, la reacción se templ

mediante la adición de 5 µl de metanol (y un estándar interno para cromatografía) y las muestras se mezclan bien. Después de templar la reacción, la mezcla se centrifuga a aproximadamente 4000 rpm durante 15 minutos a aproximadamente 5 °C y se analiza por análisis de LC/EM.

Las muestras se analizan usando HPLC/EM con elución de gradiente en columnas C18 convencionales cortas, (Fase móvil de carga - 95/5 milli-Q H₂O/metanol (v/v) con 1% de ácido acético. Fase móvil B - 80/20 Milli-Q H₂O/metanol (v/v) con 1% de ácido acético. Fase móvil C - 5/95 Milli-Q H₂O/metanol (v/v) con 1% de ácido acético. Fase móvil de enjuague - 75/25 Milli-Q H₂O/acetonitrilo (v/v)).

Las muestras se inyectan en un analizador espectral de masa para monitorear ion seleccionado (SIM) en una masa de 342.1 (1-OH-midazolam) y 346.1 (α-hidroximidazolam-d4 estándar interno) usando rociador Turbolon bajo condiciones positivas. Los datos se reportan como % de inhibición de la formación de 1-OH-midazolam en la presencia de una concentración inhibidora de 10 µm.

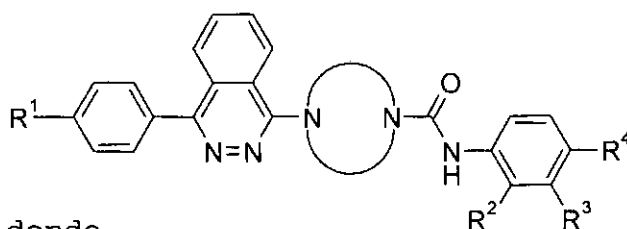
Siguiendo el protocolo descrito, los siguientes compuestos de la invención ejemplificados aquí (Ejemplos 1-18, 26, 33-35, 44-51, 57-60, 66-69 y 85-94) despliegan < 45% de inhibición. Además, los compuestos de los ejemplos 1-5, 7-17, 33-35, 44, 46, 49-51, 57-59, 66-68, 85 y 89-94 despliegan <10% de inhibición.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5

1.- Un compuesto de la siguiente fórmula:



10

en donde,

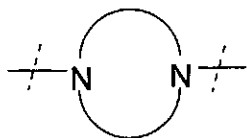
R¹ es hidrógeno, fluoro, ciano, trifluorometilo o metoxi;

R² es hidrógeno, fluoro o trimetilfluoro;

R³ es hidrógeno o cloro, siempre que al menos uno

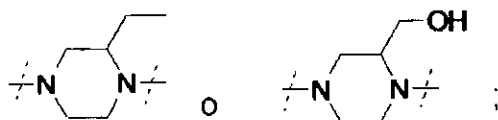
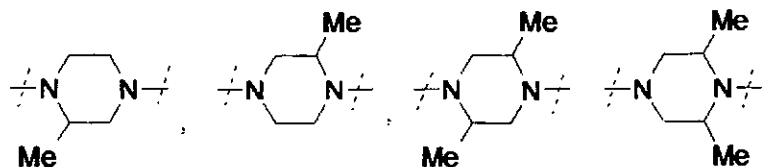
15 de R² y R³ sea hidrógeno;

R⁴ es cloro, fluoro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi o trifluorometoxi;



representa un piperazina-1,4-diilo

20 sustituido seleccionado del grupo que consta de



25

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es
5 hidrógeno, fluoro o ciano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque R^1 es fluoro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque R^2 es hidrógeno o fluoro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado además porque R^2 es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

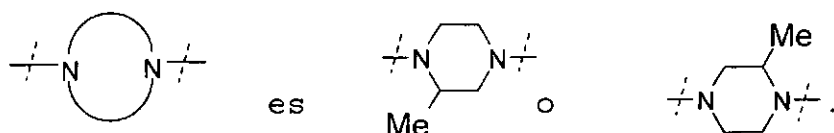
6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado además porque R^3 es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 7.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado además porque R^4 es fluoro, cloro, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo o difluorometilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 8.- El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1-7, caracterizado además porque R⁴ es fluoro o ciano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado además porque



10.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado además porque es (S)-N-(4-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque es clorhidrato de (S)-N-(4-fluorofenil)-4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazina-1-carboxamida.

12.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13.- Un método de tratamiento de cáncer de cerebro, carcinoma de célula basal, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de tracto biliar, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de célula pequeña,

cáncer de pulmón de célula no pequeña, linfoma de célula B, mieloma múltiple, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer hepático, cáncer de riñón o melanoma en un mamífero que comprende la administración a un mamífero en necesidad de
5 dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

15.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Regla 43bis.1 del PCT)

Para ver forma PCT/ISA/220		Fecha de envío (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																	
Referencia de archivo del solicitante o mandatario ver forma PCT/ISA/220		3-sept-2010																	
No. de solicitud internacional: PCT/US2009/061573		Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 22.10.2009	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 03.11.2008																
PARA ACCION ADICIONAL Véase párrafo 2 posterior																			
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o Clasificación nacional e IPC INV. A61P35/00 A61K31/502 C07D403/04																			
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY																			
1. Esta opinión contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes ítems: <table><tr><td>☒ Recuadro No. I</td><td>Base de la opinión</td></tr><tr><td>☒ Recuadro No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☐ Recuadro No. III</td><td>Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, etapa inventiva, o aplicabilidad industrial</td></tr><tr><td>☐ Recuadro No. IV</td><td>Carencia de unidad de la invención</td></tr><tr><td>☒ Recuadro No. V</td><td>Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad Industrial; las citas y explicaciones que soportan tal declaración.</td></tr><tr><td>☒ Recuadro No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☐ Recuadro No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☐ Recuadro No. VIII</td><td>Ciertas observaciones en la solicitud internacional.</td></tr></table> 2. ACCION ADICIONAL Si se hace una solicitud para el examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ("IPEA") excepto que esto no se aplica donde el solicitante elige una Autoridad diferente de esta para que sea la IPEA y la IPEA elegida ha notificado al Bureau Internacional bajo la Regla 66.1bis(b) que estas opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no será considerada. Si esta opinión es considerada, como se proporcionó anteriormente, para ser una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar a la IPEA una respuesta escrita junto, donde sea apropiado, con enmiendas, antes de la expiración de 3 meses a partir de la fecha de envío de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, sea cual sea expira más tarde. Para opciones adicionales, véase Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, véase notas para la Forma PCT/ISA/220.				☒ Recuadro No. I	Base de la opinión	☒ Recuadro No. II	Prioridad	☐ Recuadro No. III	Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, etapa inventiva, o aplicabilidad industrial	☐ Recuadro No. IV	Carencia de unidad de la invención	☒ Recuadro No. V	Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad Industrial; las citas y explicaciones que soportan tal declaración.	☒ Recuadro No. VI	Ciertos documentos citados	☐ Recuadro No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐ Recuadro No. VIII	Ciertas observaciones en la solicitud internacional.
☒ Recuadro No. I	Base de la opinión																		
☒ Recuadro No. II	Prioridad																		
☐ Recuadro No. III	Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, etapa inventiva, o aplicabilidad industrial																		
☐ Recuadro No. IV	Carencia de unidad de la invención																		
☒ Recuadro No. V	Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad Industrial; las citas y explicaciones que soportan tal declaración.																		
☒ Recuadro No. VI	Ciertos documentos citados																		
☐ Recuadro No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																		
☐ Recuadro No. VIII	Ciertas observaciones en la solicitud internacional.																		
Nombre y dirección de envío de la autoridad de búsqueda internacional European Patent Office. D-80298 Munich Tel. + 49 89 2399-0 Fax: + 49 89 2399 - 4465		Fecha de terminación de esta opinión Ver forma PCT/ISA/210	Oficial autorizado/Examinador Lewis, Sara Teléfono No. +49 89 2399-2837																

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL**Solicitud Internacional No.
PCT/US2009/061573**Recuadro No. I Bases de la opinión**

1. Con respecto al lenguaje, esta opinión se ha establecido en la base de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma como se presentó originalmente
☐ una traducción de la solicitud internacional en ; el cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. ☐ Esta opinión se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43bis.1(a))

3. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácido descrita en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido en la base de:

a. tipo de material

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionadas al listado de secuencia

b. formato de material

- ☐ en papel
☐ en forma electrónica

c. tiempo de presentación/facilitado

- ☐ contenida en la solicitud internacional como se presentó.
☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma electrónica.
☐ provista posteriormente a esta Autoridad para los propósitos de búsqueda.

4. ☐ Además, en el caso de que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con esto se ha presentado o provisto, las declaraciones requeridas que la información en las copias subsecuentes o adicionales es idéntico a aquella en la solicitud como se presentó o no va más allá de la solicitud como se presentó, cuando sea apropiado, donde sea provista.

5. Observaciones adicionales:

Recuadro No. II Prioridad

1. ☒ La validez de la reivindicación de prioridad no se ha considerado debido a que la autoridad de búsqueda internacional no tiene en su posesión una copia de solicitud temprana cuya prioridad se ha reclamado o, cuando se requiere, una traducción de esta solicitud temprana. Esta opinión sin embargo se ha establecido en la suposición de que la fecha relevante (Reglas 43/bis.1 y 64.1) es la fecha de prioridad reclamada.

2. ☐ Esta opinión se ha establecido como si la prioridad no se ha reclamado debido al hecho de que la reivindicación de prioridad se ha encontrado inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). De esta manera para el propósito de esta opinión, la fecha de presentación internacional anteriormente se considera que es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

69

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US2009/061573

Recuadro No. V Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	<u>1- 15</u>
	No: Reivindicaciones	_____
Etapa Inventiva (EI)	Si: Reivindicaciones	<u>1-15</u>
	No: Reivindicaciones	_____
Aplicabilidad industrial (AI)	Si: Reivindicaciones	<u>1-12, 14-15</u>
	No: Reivindicaciones	_____

2. Citas y explicaciones:

ver hoja separada

Recuadro No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70.10)

y/o

2. Descripciones no escritas (Reglas 43bis.1 y 70.9)

Véase la forma 210

Re ITEM V.

Establecimiento razonado con respecto a novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicho establecimiento

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 2008/110611 A1 (NOVARTIS AG[CH]; DAI MIAO [CN]; HE FENG [CN]; JAIN RISHI KUMAR [US];) 18 de septiembre 2008

D2. WO2006/028958 A2 (GENENTECH INC [US]; CURIS INC [US]; GUNZNER JANET [US]; SUTHERLIN DANI) 16 de Marzo 2006

D3. WO2005/033288 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS [US]; BEACHY PHILIP A [US]; CHEM JAMES K [US]; TAIP) 14 de Abril 2005 (2005-04-14)

2. Novedad

D1 describe compuestos de ftalazina disustituida como moduladores de la trayectoria de Hedgehog. La solicitud actual difiere de D1 en cuenta del grupo amida y la ausencia de un enlazador entre el anillo fenilo y el anillo ftalazina.

D2 describe compuestos piridilo como inhibidores de señalización de hedgehog. La solicitud actual difiere de D2 en cuenta de los anillos de ftalazina y piperazina.

D3 Describe compuestos piridilo como antagonistas de trayectoria hedgehog. La solicitud actual difiere de D3 en cuenta de los anillos de ftalazina y piperazina

De esta manera la materia objeto de las reivindicaciones 1-15 establecen los requerimientos de novedad en cumplimiento con el Artículo 33(2) PCT.

2. Etapa inventiva

La solicitud actual describe compuestos de ftalazina disustituida como antagonistas de trayectoria de hedgehog. D1 es el más cercano a la técnica previa y describe compuestos de ftalazina disustituida para el mismo uso. La solicitud actual difiere de D1 en cuenta del grupo enlazador amida entre y piperazina y anillos fenilo y la ausencia de un enlazador entre los anillo fenilo y fatalzina. El problema a ser resuelto yace en la provisión de compuestos adicionales como moduladores de trayectoria hedgehog. El problema se ha resuelto por compuestos de ftalazina disustituida descrita en la solicitud actual.

Dada las diferencias estructurales entre la solicitud actual y la técnica previa, la persona con experiencia no puede predecir la retención cualitativa de la actividad deseada. Por lo tanto la solución no es obvia y la materia objeto de las reivindicaciones 1-15 satisfacen los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT.

4. Conforme a la reivindicación 13, se debe notar que la patentabilidad puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como reivindicaciones patentables para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir reivindicaciones a un producto, en sustancias particulares o composiciones para el uso en un primero o tratamiento medico adicional.

Re Item VI

Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO2009/002469	31.12.2008	23.06.2008	25.06.2007

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

3 Sep 2010

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2009/061573 ✓

International filing date (day/month/year)
22.10.2009 ✓

Priority date (day/month/year)
03.11.2008 ✓

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61P35/00 A61K31/502 C07D403/04

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0
Fax +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Lewis, Sara

Telephone No. +49 89 2399-2837



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2009/061573

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/061573

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-12, 14-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

28

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 Reference is made to the following documents:

D1 WO 2008/110611 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DAI MIAO [CN]; HE FENG [CN]; JAIN RISHI KUMAR [US];) 18 September 2008

D2 WO 2006/028958 A2 (GENENTECH INC [US]; CURIS INC [US]; GUNZNER JANET [US]; SUTHERLIN DANI) 16 March 2006

D3 WO 2005/033288 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS [US]; BEACHY PHILIP A [US]; CHEN JAMES K [US]; TAIP) 14 April 2005 (2005-04-14)

2 Novelty

D1 discloses disubstituted phthalazine compounds as modulators of the hedgehog pathway. The current application differs from D1 on account of the amide group and the absence of a linker between the phenyl ring and the phthalazine ring.

D2 discloses pyridyl compounds as inhibitors of hedgehog signalling. The current application differs from D2 on account of the phthalazine and piperazine rings.

D3 discloses pyridyl compounds as hedgehog pathway antagonists. The current application differs from D3 on account of the phthalazine and piperazine rings.

Thus the subject matter of claims 1-15 meets the requirements of novelty pursuant to Article 33(2) PCT.

3 Inventive step

The current application discloses disubstituted phthalazine compounds as hedgehog pathway antagonists. D1 is the closest prior art and discloses disubstituted phthalazine compounds for the same use. The current application differs from D1 on account of the amide linker group between and piperazine and phenyl rings and the absence of a linker between the phenyl and phthalazine rings. The problem to be solved lies in the provision of further compounds as hedgehog pathway modulators. The problem has been solved by the disubstituted phthalazine compounds disclosed in the current

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2009/061573

application. Given the structural differences between the current application and the prior art, the skilled person would not have predicted the qualitative retention of the desired activity. Therefore the solution is not obvious and the subject-matter of claims 1-15 meets the requirements of Article 33(3) PCT.

- 4 As to claim 13, it should be noted that the patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (<i>valid claim</i>) (day/month/year)
WO2009/002469	31.12.2008	23.06.2008	25.06.2007

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario X18201	PARA ACCION ADICIONAL Véase Forma PCT/ISA/220 así como, en donde aplique el inciso 5 posterior
No. de solicitud internacional PCT/US2009/061573	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 22/10/2009
(Fecha de Prioridad) (La más cercana) (día/mes/año) 03/11/2008	
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY	

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 5 hojas

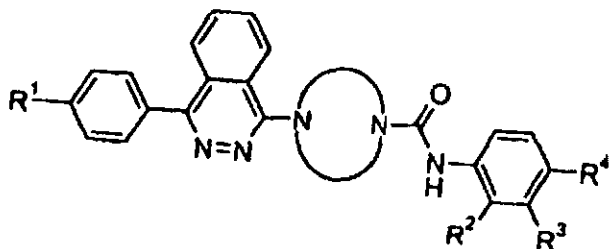
☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1. Bases del Reporte

- Con respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se realizó en las bases de
 - ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.
 - ☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual está en el idioma de una traducción proporcionada para el propósito de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
 - ☒ Este reporte de búsqueda internacional se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado o notificado para esta autoridad bajo la regla 91 (Regla 43.6bis(a)).
 - ☐ Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o aminoácido** descrita en la solicitud internacional, véase, Cuadro No. I
- ☐ Se encontró que ciertas reivindicaciones no son localizables (ver el Cuadro II).
 - ☐ La **unidad de la invención** es deficiente (ver el Cuadro III).
 - Con respecto al **título**,
 - ☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante,
 - ☐ esta Autoridad ha establecido que el texto sea como sigue:
 - Con respecto al **resumen**,
 - ☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante.
 - ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta autoridad.
 - Con respecto a los dibujos
 - La figura de los **dibujos** que se va a publicar con el resumen es la figura No. ____
 - ☐ como lo sugirió el solicitante.
 - ☐ como se selecciona por esta autoridad, porque al solicitante le faltó sugerir una figura.
 - ☐ como se selecciona por esta autoridad, porque esta figura caracteriza mejor la invención.
 - ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

Recuadro No. IV Texto del resumen (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

La presente invención provee 1-4 antagonistas de trayectoria hedgehog de ftalazina disustituida novedosos útiles en el tratamiento de cáncer.



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional
PCT/US2009/061573

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO RELACIONADO

INV. * A61P35/00 A61K31/502 C07D403/04

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)

C07D

Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados).

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasos pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
A	WO 2008/110611 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DAI MIAO [CN]; HE FENG [CN]; JAIN RISHI KUMAR [US]); 18 de septiembre 2008 (2008-09-18) página 43 – página 44; reivindicaciones 1-2, 4; ejemplos 27, 28, 30	1-15
A	WO 2006/028958 A2 (GENENTECH INC [US]; CURIS INC [US]; GUNZNER JANET [US]; SUTHERLIN DANI) 16 de Marzo 2006 (2006-03-16)	1-15
Y	WO 2005/033288 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS [US]; BEACHY PHILIP A [US]; CHEN JAMES K [US]; TAIP) 14 de Abril 2005 (2005-04-14) reivindicaciones 1,3	1-15

☒ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C. ☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categorías especial de los documentos citados:

"A"	Documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular	"T"	Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención
"E"	Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	"X"	Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un etapa inventiva cuando el documento se toma solo
"L"	Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)	"Y"	Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende una etapa inventiva cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica
	Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio	"&"	Documento miembro de la familia de patentes
"P"	Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada		

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional

29 de Enero 2010

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

05/02/2010

Nombre y dirección postal de la ISA/

Oficina Europea de Patentes, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Lewis, Sara

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. Solicitud Internacional
PCT/US2009/061573

DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES (continuación)		
Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la Reivindicación No.
Y,P	WO 2009/002469 A1 (AMGEN INC [US]; AUSTIN RICHARD J [US]; KAIZERMAN JACOB [US]; LUCAS BRI) 31 de diciembre 2008 (2008-12-31) Página 60; cuadro 2 ---	1-15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.:

PCT/US2009/061573

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2008110611 A1	18-09-2008	AR 065718 A1 AU 2008225766 A1 CA 2681162 A1 CL 7542008 A1 CR 11016 A EC SP099636 A EP 2137162 A1 SM 200900082 A	24-06-2009 18-09-2008 18-09-2008 24-10-2008 06-10-2009 30-10-2009 30-12-2009 06-11-2009
WO 2006028958 A2	16-03-2006	AU 2005282722 A1 BR PI0514841 A CA 2579002 A1 CN 101072755 A EA 200700538 A1 EP 1789390 A2 JP 2008511675 T KR 20070085243 A US 2006063779 A1 ZA 200702537 A	16-03-2006 24-06-2008 16-03-2006 14-11-2007 26-10-2007 30-05-2007 17-04-2008 27-08-2007 23-03-2006 27-08-2008
WO 2005033288 A2	14-04-2005	NONE	
WO 2009002469 A1	31-12-2008	AU 2008269128 A1 US 2009048259 A1	31-12-2008 19-02-2009

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X18201	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/061573	International filing date (day/month/year) 22/10/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/11/2008
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

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

This international search report consists of a total of 5 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☒ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

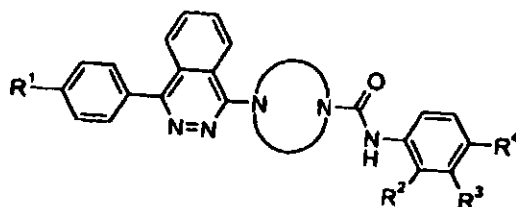
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2009/061573

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention provides novel 1,4-disubstituted phthalazine hedgehog pathway antagonists useful in the treatment of cancer.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/061573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P35/00 A61K31/502 C07D403/04

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)
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN 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 2008/110611 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DAI MIAO [CN]; HE FENG [CN]; JAIN RISHI KUMAR [US];) 18 September 2008 (2008-09-18) page 43 - page 44; claims 1-2,4; examples 27,28, 30	1-15
A	WO 2006/028958 A2 (GENENTECH INC [US]; CURIS INC [US]; GUNZNER JANET [US]; SUTHERLIN DANI) 16 March 2006 (2006-03-16) claim 1	1-15
Y	WO 2005/033288 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS [US]; BEACHY PHILIP A [US]; CHEN JAMES K [US]; TAIP) 14 April 2005 (2005-04-14) claims 1,3	1-15
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 2010

Date of mailing of the international search report

05/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Lewis, Sara

85

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/061573

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	WO 2009/002469 A1 (AMGEN INC [US]; AUSTIN RICHARD J [US]; KAIZERMAN JACOB [US]; LUCAS BRI) 31 December 2008 (2008-12-31) page 60; table 2 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/061573

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008110611 A1	18-09-2008	AR 065718 A1	24-06-2009
		AU 2008225766 A1	18-09-2008
		CA 2681162 A1	18-09-2008
		CL 7542008 A1	24-10-2008
		CR 11016 A	06-10-2009
		EC SP099636 A	30-10-2009
		EP 2137162 A1	30-12-2009
		SM 200900082 A	06-11-2009
WO 2006028958 A2	16-03-2006	AU 2005282722 A1	16-03-2006
		BR PI0514841 A	24-06-2008
		CA 2579002 A1	16-03-2006
		CN 101072755 A	14-11-2007
		EA 200700538 A1	26-10-2007
		EP 1789390 A2	30-05-2007
		JP 2008511675 T	17-04-2008
		KR 20070085243 A	27-08-2007
		US 2006063779 A1	23-03-2006
		ZA 200702537 A	27-08-2008
WO 2005033288 A2	14-04-2005	NONE	
WO 2009002469 A1	31-12-2008	AU 2008269128 A1	31-12-2008
		US 2009048259 A1	19-02-2009



No. 11-058054- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:10:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO D

- ☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI - LILLY AND COMPANY

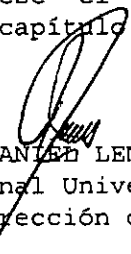
REFERENCIA	Radicación No.	11 58054
	Solicitud internacional	PCT/US2009/61573
	Fecha inicio fase nacional	03/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	E. 11486

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09' (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 JUL 2011
adpall

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI - LILLY AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	11 58054
	Solicitud internacional	PCT/US2009/61573
	Fecha inicio fase nacional	03/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11487

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 JUL 2011
adpall