



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-76194

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO DERIVADOS DE N-FENIL-2-PIRIMIDIN-AMINA.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/506
C07D 295/12

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

AGOSTO 5, 2004

ES

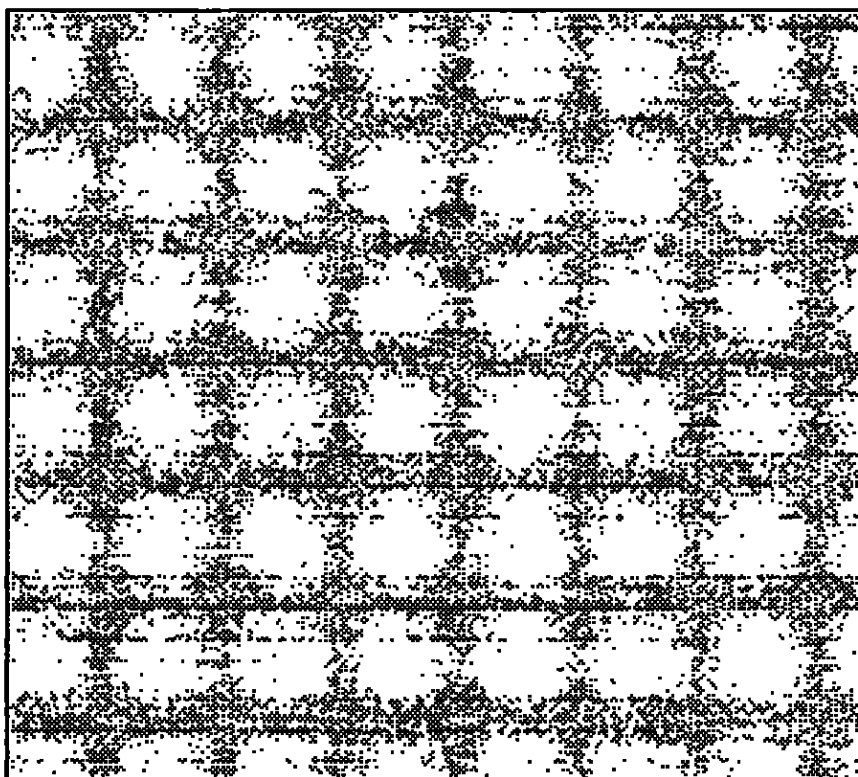
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: NOVARTIS AG Dirección: Lichtstrasse 35 CH-4056 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número:
3 REPRESENTANTE APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (88)			
Solicitud Internacional No:		PCT/EP03/01188	
Fecha:		Febrero 6, 2003	
Publicación Internacional No:		WO 03/086613 A1	
Fecha:		Agosto 14, 2003	
6 TÍTULO (54) <u>DERIVADOS DE N-FENIL-2-PIRIMIDIN-AMINA.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 295/12</u> <u>A61K 31/506</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	REINO UNIDO	Febrero 7, 2002	0202873.6
9 Comprobante de pago No <u>04-59.210</u>		Fecha <u>Julio 27, 2004</u>	

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros "Opinión escrita"

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2707/PCT

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 04076194 00000000 Folios: 76
Fecha (ARB): 2004-06-05 16:15:14
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 39,210
FECHA : JULIO 27 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23289359	27/07/2004	7,142,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES****1.)****LOISELEUR, Olivier****(4, rue de Genève, F-68300 Saint-Louis, Francia);****2.)****KAUFMANN, Daniel****(Im Wilacker 21, CH-4106 Therwil, Suiza);****3.)****ABEL, Stephan****(Alemannenweg 12, 79576 Weil am Rhein, Alemania);****4.)****BUERGER, Hans, Michael****(Maiengasse 28, CH-4123 Allschwil, Suiza);****5.)****MEISENBACH, Mark****(11, rue de Chemin de Fer, F-68480 Durmenach, Francia);****6.)****SCHMITZ, Beat****(Meiengasse 27, CH-4123 Allschwil, Suiza);****7.)****SEDELMEIER, Gottfried****(Erlenweg 11, 79227 Schallstadt, Alemania).**

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada " **DERIVADOS DE
N-FENIL-2-PIRIMIDIN-AMINA**".

Clase: C07D 295/12


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

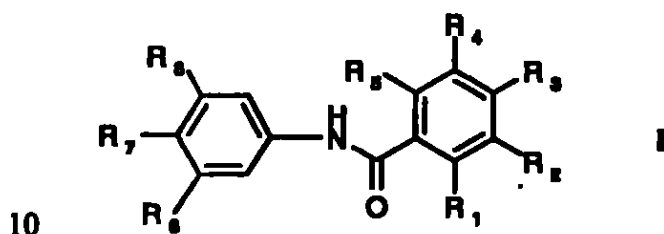
RESUMEN

La presente invención se refiere a amidas novedosas y un procedimiento para la preparación de estas amidas.

DERIVADOS DE N-FENIL-2-PIRIMIDIN-AMINA

La presente invención proporciona amidas novedosas, un procedimiento para preparar estas amidas y el uso de estas amidas.

5 En particular, la presente invención proporciona amidas novedosas de la fórmula I



en donde

uno de los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_6 es

a) un radical seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, amino; mono o di-alquilamino inferior, alcanoilamino inferior; alcoxi-carbonilo inferior; y alquilo inferior, el cual está substituido por amino, mono o dialquilamino inferior o alcanoilamino inferior, o

15

b) un radical no substituido o substituido seleccionado del grupo que consiste de bencilamino; benzoilamino; pirrolidinilo; piperidilo; piperazinilo; piperazinil-carbonilo; morfolinilo, tiomorfolinilo; y alquilo inferior substituido por bencilamino, benzoilamino, halógeno, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, por ejemplo, 4-metil-piperazinilo-, tiomorfolinilo, o morfolinilo, los substituyentes de dicho radical substituido siendo seleccionados del grupo que consiste de ciano; alquilo inferior substituido por alquilo inferior; hidroxil- o amino-; trifluorometilo; hidroxil libre, eterificado, o

20

25

esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcóxicarbonilo inferior y halógeno; y

5 y los otros cuatro radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo substituido por hidroxí o amino; trifluorometilo; hidroxí libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxi
10 libre o eterificado; alcóxicarbonilo inferior y halógeno;
o

R_1 y R_2 , R_2 y R_3 , R_3 y R_4 o R_4 y R_5 juntos son un radical de alquileo substituido o no substituido que tiene 4 átomos de carbono, los substituyentes preferiblemente siendo seleccionados de ciano,
15 alquilo inferior no substituido o hidroxí, amino o substituido por 4-metil-piperazinilo, tal como especialmente metilo, trifluorometilo, hidroxí libre, eterificado o esterificado, amino libre, alquilado o acilado, y carboxi libre o esterificado;

y los otros tres radicales son independientemente hidrógeno,
20 ciano; alquilo inferior; alquilo inferior substituido por hidroxí o amino; trifluorometilo; hidroxí libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o dialquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino, carboxi libre o esterificado; alcóxicarbonilo inferior y halógeno;

25 y uno de los radicales R_6 , R_7 , y R_8 es halógeno, NH_2 , NO_2 ,

NHC(O)CF_3 , NHC(O)CH_3 , NHC(NH)NH_2 , y el los otros dos radicales son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo fluorinado inferior, bencilo o fenilo;

o una forma de sal o cristal del mismo.

5 Los compuestos de la fórmula I puede estar en la forma de una sal preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable.

Dichas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, de compuestos de la fórmula I o IV con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos son, por ejemplo, ácido carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexancarboxílico, ácido adamantancarboxílico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido 2-, 3- o 4-metilbencensulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metilo, 25 N-etil, o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tal

como ácido ascórbico.

Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible usar sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo picratos, o percloratos. Para uso terapéutico, solamente sales
5 farmacéuticamente aceptables o compuestos libres se emplean (en donde son aplicables en forma libre de preparaciones farmacéuticas), y estos por lo tanto son preferidos.

Las sales preferidas de la fórmula I, son cloruro, bromuro, mesilato, acetato y trifluoroacetato.

10 El término "inferior" dentro del alcance de esta solicitud denota radicales que tienen hasta e incluyendo 7, preferiblemente hasta e incluyendo 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo o etilo.

El término "alquilo fluorinado inferior" dentro del alcance de esta solicitud denota radicales que tienen hasta e incluyendo 7,
15 preferiblemente hasta e incluyendo 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo o etilo, los cuales están substituidos por flúor tal como mono, di o trifluoro-metilo, trifluoro-etilo.

El término "piperazinilo" dentro del alcance de esta solicitud denota piperazinilo no substituido o alquil-piperazinilo N-inferior tal
20 como 4-metil-piperazinilo.

El halógeno es especialmente flúor, bromo, o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo.

El hidroxí eterificado es preferiblemente alcoxi inferior. El hidroxí esterificado es preferiblemente hidroxí esterificado a través
25 de un ácido carboxílico orgánico, tal como ácido alcanoico inferior, o

ácido mineral, tal como ácido hidrohálico, por ejemplo alcanoiloxi inferior o especialmente halógeno, tal como yodo, bromo o especialmente flúor o cloro.

El amino alquilado es, por ejemplo, alquilamino inferior, tal como metilamino, o di-alquilamino inferior, tal como dimetilamino. El amino acilado es, por ejemplo, alcanoilamino inferior o benzoilamino.

El carboxi esterificado es por ejemplo, alcoxicarbonilo inferior, tal como metoxicarbonilo.

Preferiblemente, R_3 es alquilo inferior substituido por bencilamino, benzoilamino, halógeno, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, por ejemplo 4-metil-piperazinilo, o morfolinilo, tiomorfolinilo, los substituyentes de dicho radical substituido siendo seleccionados del grupo que consiste de ciano; alquilo inferior; alquilo inferior substituido por hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxicarbonilo inferior; y halógeno.

Preferiblemente, R_3 es alquilo inferior substituido por pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, por ejemplo 4-metil-piperazinilo, o morfolinilo, tiomorfolinilo, los substituyentes de dicho radical substituido siendo seleccionados del grupo que consiste de alquilo; alquilo inferior substituido por hidroxilo o amino;

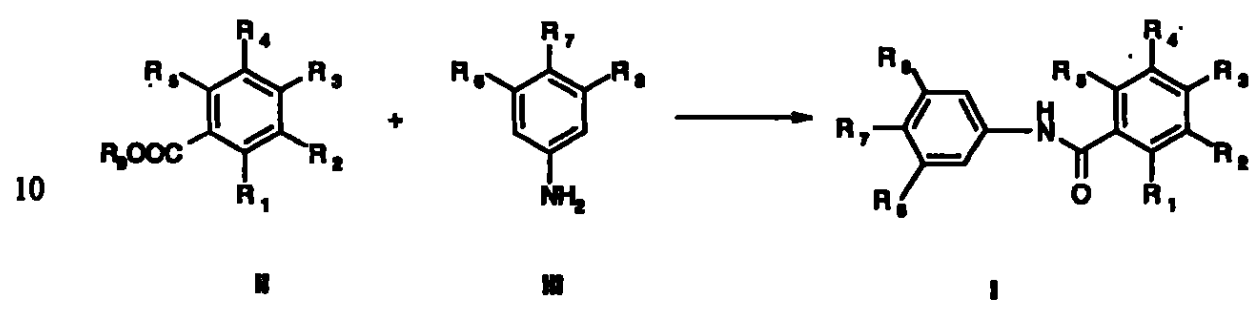
Preferiblemente, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 son hidrógeno.

Preferiblemente, R_7 es alquilo inferior tal como metilo o alquilo

fluorinado tal como trifluorometilo.

Más preferiblemente, R_3 es (4-metil-piperazinil)-metilo, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 son hidrógeno, R_8 es halógeno, NH_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$, $NHC(NH)NH_2$, y R_7 es metilo

5 Las amidas de la fórmula I pueden ser preparadas a través de un procedimiento como se describe a continuación:



en donde R_1 a R_6 son como se definieron anteriormente y R_8 es hidrógeno, metilo, etilo o arilo.

15 Sin embargo, la conversión directa de ácidos carboxílicos inactivados o ésteres a amidas, tal como los compuestos de la fórmula II, con aminas es difícil y típicamente requiere de alta temperatura de reacción, por ejemplo, de aproximadamente $200^{\circ}C$, o el uso de bases fuertes, tal como metóxido de sodio, amida de sodio, 20 litio de n-butilo, hidruro de sodio o reactivo Grignard. De esta forma existe una necesidad de un procedimiento de amidación más efectivo según los hasta ahora conocidos.

Los solicitantes de la presente han encontrado que la conversión directa de ácidos carboxílicos inactivados o ésteres de 25 los compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III a

amidas de la fórmula I pueden ser exitosamente conducidos bajo condiciones moderadas.

A) en donde R₀ es metilo, etilo o arilo:

en presencia de

- 5 1) un ácido Lewis,
 2) un solvente orgánico aprótico, y opcionalmente
 3) una base,

 a una temperatura de entre 20°C y 80°C, preferiblemente de
alrededor de 40°C, durante un período de entre 1 hora y 1 día,
10 preferiblemente 8 horas, preferiblemente bajo una atmósfera inerte,
 preferiblemente a presión atmosférica, e hidrólisis del producto
 resultante; o

B) en donde R₀ es hidrógeno:

en presencia de

- 15 1) cloruro de tionilo,
 2) un solvente orgánico aprótico, y opcionalmente
 3) una base,

 a una temperatura de entre 20°C y 70°C, preferiblemente de
alrededor de 45°C, durante un período de entre 1 hora y 1 día,
20 preferiblemente 6 horas, preferiblemente bajo una atmósfera inerte,
 preferiblemente a presión atmosférica.

 De esta manera, la presente invención proporciona en otro
aspecto, procedimientos para la preparación de un compuesto de la
fórmula I haciendo reaccionar compuestos de la fórmula III con
25 compuestos de la fórmula III

A) en donde R_1 es metilo, etilo o arilo;

en presencia de

1) un ácido Lewis,

2) un solvente orgánico aprótico, y opcionalmente

5 3) una base,

a una temperatura de entre 20°C y 80°C, preferiblemente de
alrededor de 40°C, durante un período de entre 1 hora y 1 día,
preferiblemente 8 horas, preferiblemente bajo una atmósfera inerte,
preferiblemente a presión atmosférica, y el producto resultante se
10 hidrolizó; o

B) en donde R_1 es hidrógeno:

en presencia de

1) cloruro de tionilo,

2) un solvente orgánico aprótico, y opcionalmente

15 3) una base,

a una temperatura de entre 20°C y 70°C, preferiblemente de
alrededor de 45°C, durante un período de entre 1 hora y 1 día,
preferiblemente 6 horas, preferiblemente bajo una atmósfera inerte,
preferiblemente a presión atmosférica.

20 Los ácidos Lewis adecuados para el procedimiento A) incluyen
 $Al(\text{alquilo inferior})_3$ (por ejemplo, $AlMe_3$, $AlEt_3$, $Al(iBu)_3$), $AlCl_3$, $AlBr_3$,
 $EtAlCl_2$, $MeAlCl_2$, Me_2AlCl , Et_2AlCl y los sesquicloruros
correspondientes. Preferiblemente, el ácido Lewis se selecciona de
 $AlCl_3$, $EtAlCl_2$, o Et_2AlCl , aún más preferiblemente es $AlCl_3$.
25 Típicamente, el ácido Lewis está presente en una cantidad de 1 a 4

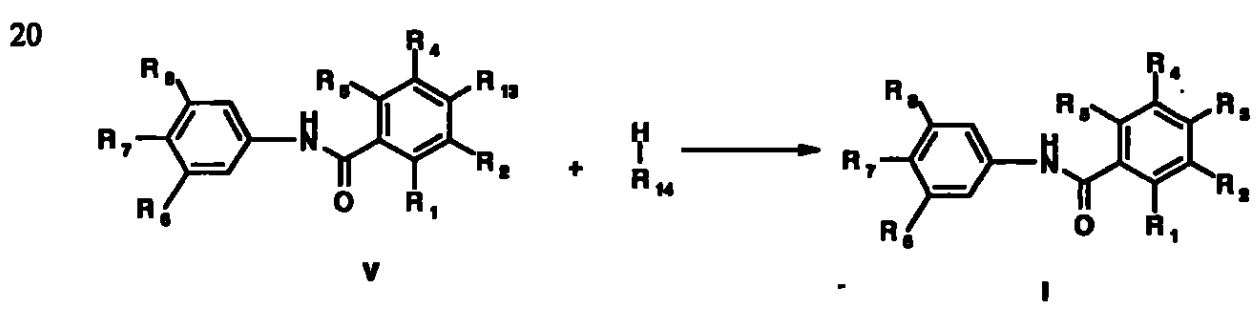
moles equivalentes. En el caso de AlMe_3 , AlEt_3 , y $\text{Al}(\text{iBu})_3$, por ejemplo, de 2 a 3 moles equivalentes, preferiblemente alrededor de 2.5 moles equivalentes están presentes; en el caso de AlCl_3 , AlBr_3 , EtAlCl_2 , MeAlCl_2 , Me_2AlCl , Et_2AlCl y los sesquicloruros correspondientes preferiblemente 1.5 a 3.5, preferiblemente 2.5 moles equivalentes están presentes.

El cloruro de tionilo preferiblemente está presente en el procedimiento B) en una cantidad de 1.5 a 10 mole equivalentes, preferiblemente 1.5 mole equivalentes.

10 Los solventes orgánicos apróticos adecuados para llevar a cabo el procedimiento A) y B) incluyen tolueno/acetonitrilo, tolueno, benceno, clorobenceno, diclorobenceno, acetonitrilo, mesitileno y piridina.

15 Una base preferida para el procedimiento A) o B) es N,N-diisopropiletilamina, lutidina, piridina o aminas terciarias.

En un aspecto alternativo, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I haciendo reaccionar compuestos de la fórmula V con compuestos de la fórmula $\text{R}_{14}\text{-H}$.



25 en donde,

R_{13} es alquilo inferior sustituido por halógeno,

R_{14} es bencilamino, benzoilamino, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, opcionalmente sustituido por radicales siendo seleccionados del grupo que consiste de ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido por hidroxilo o amino,

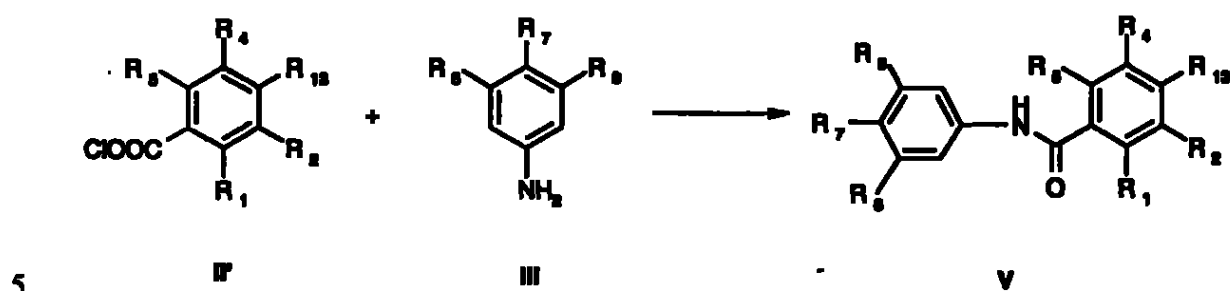
R_3 es alquilo inferior sustituido por bencilamino, benzoilamino, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, opcionalmente sustituido por radicales siendo seleccionados del grupo que consiste de ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido por hidroxilo o amino.

La reacción es preferiblemente llevada a cabo en presencia de un solvente orgánico, tal como THF (Tetrahidrofurano) o directamente en la solución de amina R_{14} -H.

Preferiblemente piperazinilo es una N-alquilpiperazina inferior, por ejemplo, N-metilpiperazina.

Preferiblemente, R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido por hidroxilo o amino; trifluorometilo, hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcóxicarbonilo inferior y halógeno.

Los compuestos de la fórmula V pueden ser obtenidos a través de la reacción de compuesto de la fórmula II' con compuestos de la fórmula III,



en presencia de

1) un solvente orgánico tal como THF (tetrahidrofurano)

2) una base tal como N,N-diisopropilietilamina, lutidina, piridina o aminas terciarias.

10 Alternativamente, $R_{14}\text{-H}$ es directamente agregada en el medio de reacción sin purificación adicional con el fin de reaccionar con el compuesto resultante de la fórmula V.

THF puede ser utilizado solo o en mezclas con otros solventes para incrementar la energía global del solvente.

15 Las amidas de la fórmula I pueden ser formadas y aisladas de la mezcla de reacción, por ejemplo, como convencionales, por ejemplo, a través de la remoción del solvente a partir de la mezcla de reacción, por ejemplo, a través de concentración, tal como evaporación; por ejemplo a sequedad o casi sequedad, por ejemplo,

20 hasta que la cristalización o precipitación de la amida de la fórmula I ocurre; o a través de extracción, por ejemplo, como una sal, o en otro solvente el cual puede ser el mismo o diferente a partir de aquel utilizado en la amidación; y precipitación o cristalización de una amida de la fórmula I. Las amidas de la fórmula I pueden ser

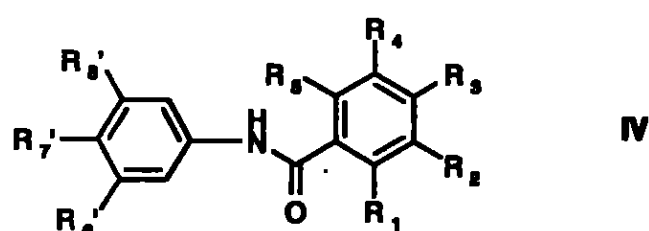
25 purificadas a través de técnicas convencionales tales como

recristalización o cromatografía.

Los compuestos de la fórmula II o II' pueden ser preparados a través de métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. El compuesto de la fórmula III está comercialmente disponible por ejemplo, de Fluka, Aldrich o Acros, o pueden ser preparados a través de métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser utilizados para la preparación de compuesto de la fórmula IV,

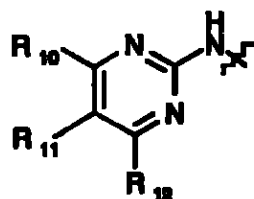
10



en donde R_1 a R_5 son como se definió anteriormente y

15

uno de los radicales R_6' , R_7' y R_8' es



20 en donde R_{10} es 4-piperazinilo, 1-metil-1H-pirrolilo, fenilo substituido por amino o alquilamino inferior, en donde el grupo amino es cada caso es libre, alquilado o acilado, 1H-indolilo o 1H-imidazolilo enlazado a un átomo de carbono de anillo de 5 miembros, o piridilo no substituido o substituido por alquilo inferior enlazado a un átomo de carbono de anillo y no substituido o substituido en el átomo de

25

nitrógeno por oxígeno, y R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior

y los otros dos radicales son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, por ejemplo, metilo, bencilo o fenilo;

5 o una forma de sal o cristal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la fórmula IV pueden estar en la forma de sal, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

10 Las sales preferidas son por ejemplo, cloro, bromo, mesilato, acetato, trifluoroacetato.

Los compuesto de la fórmula IV inhiben la actividad de cinasa de tirosina del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y son útiles, *inter alia*, para el tratamiento de tumores
15 benignos o malignos. Estos son capaces de efectuar la regresión de tumor y prevenir la extensión de metástasis y el crecimiento de micrometástasis. En particular, pueden ser utilizados para tratar hiperproliferación epidérmica (psoriasis), para tratar neoplasmas de carácter epitelial, por ejemplo, mastocarcinoma, y leucemia. Además,
20 los compuestos de la fórmula IV son útiles para tratar enfermedades del sistema inmune, sujetas al involucramiento de cinasas de proteína. Los compuestos de la fórmula IV también pueden ser útiles para tratar enfermedades del sistema nervioso central o periférico, sujetas al involucramiento de transmisión de señales a través de cinasas de
25 proteína.

De esta forma, en otro aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuesto de la fórmula IV de compuesto de la fórmula I y el uso de los compuesto de la fórmula I para la preparación de compuesto de la fórmula V en donde R_1 a R_8' son como se describieron anteriormente.

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula IV o una sal o cristal farmacéuticamente aceptable del mismo, a través de la reacción de un compuesto de la fórmula I como se describe aquí, con un compuesto de la fórmula VII



VII

en donde R_{10} es 4-pirazinilo, 1-metil-1H-pirrolilo, fenilo sustituido por amino o amino-alquilo inferior en donde el grupo amino en cada caso es libre, alquilado o acilado, 1H-indolilo o 1H-imidazolilo enlazado a un átomo de carbono de anillo de 5 miembros, o piridilo no sustituido o sustituido por alquilo inferior enlazado a un átomo de carbono de anillo, por ejemplo, 3-piridilo y sustituido o no sustituido en el átomo de nitrógeno mediante oxígeno, y R_{11} y R_{12} cada uno es independientemente del otro hidrógeno o alquilo inferior, a través de métodos convencionales.

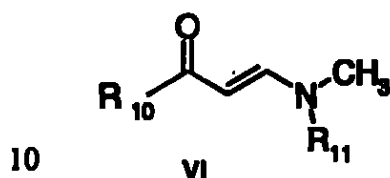
Preferiblemente en el primer paso, el compuesto de la fórmula I se prepara a partir de compuestos de la fórmula II y III como se

describe en la presente.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula IV o una sal o cristal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 a través de la reacción de un compuesto de la fórmula I como se describe aquí, en donde el radical R_6 es $-NHC(NH)NH_2$,

con un compuesto de la fórmula VI



en donde R_{10} es 4-pirazinilo, 1-metil-1H-pirrolilo, fenilo substituido por amino o amino-alquilo inferior en donde el grupo amino en cada caso es libre, alquilado o acilado, 1H-indolilo o 1H-imidazolilo enlazado a un átomo de carbono de anillo de 5 miembros, 15 o piridilo no substituido o substituido por alquilo inferior enlazado a un átomo de carbono de anillo, por ejemplo, 3-piridilo y substituido o no substituido en el átomo de nitrógeno mediante oxígeno, y R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior;

a través de métodos convencionales.

20 Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico polar tal como n-butanol.

Preferiblemente R_{10} es 3-piridilo y R_{11} es metilo.

En una modalidad, un compuesto de la fórmula I en donde R_6 es $-NHC(NH)NH_2$, R_7 es metilo y R_8 es hidrógeno puede, por ejemplo 25 ser tratado con 3-dimetilamino-1-(3-piridil)-2-propen-1-ona a un

compuesto de la fórmula IV en donde R_6' es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino, R_7' es metilo y R_8' es hidrógeno, correspondiente al compuesto de la fórmula IV como se describe aquí en el ejemplo 21 de EP 564 409. Un compuesto de la fórmula I en donde R_6 es Br, R_7 es metilo y R_8 es hidrógeno puede, por ejemplo, ser tratado con 4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina, por ejemplo, según disponible de Chempacific, en presencia de Pd(0) o Pd(II) en presencia de un ligando de fosfina para dar el compuesto de la fórmula IV en donde R_6' es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino, R_7' es metilo y R_8' es hidrógeno.

10 En otra modalidad, los compuestos de la fórmula I en donde R_6 es NO_2 , R_7 es metilo y R_8 es hidrógeno puede, por ejemplo, ser transformado a un compuesto de la fórmula I en donde R_6 es NH_2 , R_7 es metilo y R_8 es hidrógeno utilizando métodos estándares conocidos por una persona con experiencia. Los compuestos de la fórmula I en
15 donde R_6 es halógeno pueden, por ejemplo, ser transformados a un compuesto en donde R_6 es NH_2 , R_7 es metilo y R_8 es hidrógeno, utilizando métodos estándares conocidos por una persona con experiencia. Los compuestos de la fórmula I en donde R_6 es NHC(NH)NH_2 , R_7 es metilo y R_8 es hidrógeno.

20 Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula IV en donde en un primer paso un compuesto de la fórmula I se prepara de compuestos de la fórmula II y III como se describió en la presente anteriormente, preferiblemente en presencia de AlCl_3 , $\text{Al}(\text{alquilo inferior})_3$, por ejemplo, AlMe_3 , AlEt_3 , y $\text{Al}(\text{iBu})_3$, o SOCl_2 y en un
25

segundo paso el compuesto de la fórmula I se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IV a través de métodos convencionales. Preferiblemente, dicho procedimiento se proporciona para la preparación de un compuesto de la fórmula IV en donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , y R_6' , son hidrógeno, R_3 es (4-metil-piperazinil)-metilo, R_6' , es 4(3-piridil)-2-pirimidinamino, y R_7' es metilo.

Los procedimientos de la presente invención permiten la síntesis de compuestos de la fórmula IV, preferiblemente un compuesto de la fórmula IV en donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , y R_6' , son hidrógeno, R_3 es (4-metil-piperazinil)-metilo, R_6' es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino, y R_7' es metilo, en una forma más eficiente y productiva que la previamente descrita en la literatura, por ejemplo, en EP 564409. No se necesitan utilizar reactivos de acoplamiento costosos. El rendimiento más alto combinado con menos pasos como en la técnica anterior darán como resultado costos de producción significativamente menores. En las síntesis previamente descritas, los intermediarios mutagénicos pueden ser formados. En los procedimientos de la presente invención todos los intermediarios muestran una Prueba AMES negativa (una prueba específica para mutagénesis; realizada de acuerdo con la Línea Directiva OECD para Probar Químicos 471: Bacterial Reverse Mutation Test, Adoptada el 21 de julio de 1997) la cual es una indicación fuerte de que no se formaron intermediarios mutagénicos lo cual podría ser un mejoramiento significativo de la salud ocupacional. Además, estos procedimientos permiten la síntesis de, por ejemplo, compuestos

radiomarcados.

Lo siguiente es una descripción a manera de ejemplo solamente de los procedimientos de la presente invención.

5	AlMe₃	trimetilaluminio	de FLUKA
	Al(iBu)₃	Trilaobutilaluminio	de FLUKA
	AlCl₃	Tricloruro de aluminio	de FLUKA
	platino sobre sulfuro de carbono		de FLUKA
	cloruro de tionilo		de FLUKA
	Filtro de Celite Cel		de FLUKA
	Sal Rochelle	Tartrato de potasio-sodio	de FLUKA
10	Platino sobre carbón		de Engelhardt
	Cianamida		de FLUKA
	3-dimetilamino-1-piridin-3-Il-propenona		de FLUKA
	Ter-butilato de sodio		de FLUKA
15	Rac-BINAP	2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftalín sintetizado de acuerdo con el procedimiento de la literatura del complejo de cloroformo de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio	
	Pd₂(dba)₃•CHCl₃		de FLUKA

20

Se da una preferencia por arriba de toda especialidad al compuesto de la fórmula IV el cual es N-{5-[4-(4-metil-piperazin-metil)-benzoilamino]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina. N-{5-[4-(4-metil-piperazin-metil)-benzoilamino]-2-metilfenil}-4-(3-
25 piridil)-2-pirimidin-amina (también conocido como "Imatinib" [Nombre

No Propietario Internacional)) y el uso del mismo, especialmente como un agente anti-tumor, como se describe en el Ejemplo 21 de la solicitud de patente Europea EP-A-0 564 409, la cual se publicó el 6 de octubre de 1993, y en solicitudes equivalentes y patentes en otros
5 numerosos países, por ejemplo, la Patente de E.U.A. No. 5,521,184 y en la patente Japonesa No. 2706682. Se da otra preferencia al cristal β de metansulfonato de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil]-benzamida como se describe en la solicitud de patente Europea No. 998 473 publicada en
10 10 de mayo del 2000.

El término "4-(4-metilpiperzin-1-ilmetil)-N-[-4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-il-amino)fenil]-benzamida" incluye la forma de cristal β como se describe en la solicitud de patente Europea No. 998,473.

Un compuesto de la fórmula IV muy preferido está en la forma
15 de una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente en la forma de su sal de monomesilato.

Los compuestos de la fórmula VI son genéricamente y especialmente discutidos en las solicitudes de patente EP 0 564 409 A1 y WO 99/03854, en particular en las reivindicaciones del
20 compuesto y los productos finales de los ejemplos operantes, el tema principal de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan en la presente solicitud por referencia a estas publicaciones. De igual manera se comprenden los estereoisómeros correspondientes así como los polimorfos
25 correspondientes, por ejemplo, modificaciones de cristal, las cuales

se describen ahí.

De esta manera un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula I para la síntesis de compuestos de la fórmula IV, especialmente 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-
5 metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cristal del mismo.

Además, esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- a) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,
- 10 b) por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo de la fórmula IV, y
- c) entre 0.00001% y 5% en peso de por lo menos un compuesto de la fórmula I, preferiblemente entre 0.00001% y 0.1%, más preferiblemente entre 0.0001% y 0.1%.

15 La presente invención particularmente se refiere a composiciones farmacéuticas especialmente tabletas que comprenden 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cristal del mismo.

20 Preferiblemente c) es un compuesto de la fórmula I en donde, R_3 es (4-metil-piperazinil)-metilo, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 son hidrógeno, R_6 es Br, Cl, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$ o $NHC(NH)NH_2$, y R_7 es metilo o una sal del mismo.

25 Uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes en la composición, por ejemplo, aquellos

convencionalmente utilizados, por ejemplo (1.1) por lo menos un aglutinante, por ejemplo, celulosa microcristalina, (1.2) por lo menos un agente de desintegración, por ejemplo, polivinilpirrolidona enrelazada, por ejemplo, Crospovidona®, (1.3) por lo menos un
 5 deslizando, por ejemplo, dióxido de silicón coloidal, (1.4) por lo menos un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y/o (1.5) recubrimiento básico. En la tableta de acuerdo con la presente invención, la celulosa microcristalina se utiliza como aglutinante.

10

EJEMPLO A

Cápsulas con Imatinib metansulfonato de (4-[(4-metil-1-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]benzamida) de la fórmula IV, forma cristal

B

15

Se prepararon cápsulas conteniendo 119.5 mg del compuesto nombrado en el título (=SAL I) correspondiente a 100 mg de imatinib (base libre) como la sustancia activa en la siguiente composición. La composición conteniendo también compuestos de la fórmula I en
 20 donde R₃ es (4-metil-piperazinil)-metil, R₁, R₂, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno, R₆ es Br, Cl, NH₂, NO₂, NHC(O)CF₃, NHC(O)CH₃ o NHC(NH)NH₂, y R₇ es metilo.

Composición

	SAL I	119.5 mg
25	Compuestos de la fórmula I	0.0005mg

Celulosa MK GR	92 mg
Crospovidona XL	15 mg
Aerosil 200	2 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg

5 -----
230.0005 mg

Las cápsulas se prepararon mezclando los componentes y rellinando la mezcla dentro de cápsulas de gelatina dura, tamaño 1.

10 **EJEMPLO 1**

Preparación de N-(4-Metil-3-bromo-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

Una solución de trimetilaluminio (2M en tolueno, 15.0 ml) se
15 agregó durante un período de 30 minutos a una solución de 3-bromo-4-metil-anilina (2.15 g, 11.5 mmoles) y éster metílico de ácido4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzoico (2.87 g, 11.5 mmoles) en 20 ml de tolueno a 40°C bajo una atmósfera de argón. Después de que la evolución de gas cesó, la mezcla de reacción se agitó 30 minutos
20 antes de que fuera enfriada a 0°C con particiones entre 100 ml de 1N de NaOH acuoso frío y 100 ml de tolueno. La capa orgánica se extrajo con 100 ml de NH₄Cl acuoso saturado y 100 ml de NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se concentró al vacío para dar 4.69 g (% de área 97 a través de HPLC) del compuesto del título
25 como cristales amarillo pálido.

El éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzoico se obtuvo como sigue:

Una solución de éster metílico de ácido 4-formil-benzoico (10.0 g, 61 mmoles) en 100 ml de metanol se trató secuencialmente con 1-metilpiperazina (6.7 g, 67 mmoles) en platino al 5% sobre carbono sulfurado (0.5 g). La solución resultante después se calentó a 90°C y se sometió a una presión de 5 barías de hidrógeno durante un período de 4 horas hasta que la absorción del hidrógeno se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una almohadilla de Celite. El metanol se removió bajo presente invención y se reemplazó con 100 ml de tolueno. La solución orgánica resultante se extrajo con 2 veces con 50 ml de de 2N de HCl. La capa acuosa se trató con NaOH al 30% acuoso saturado para fijar el pH a 12 y se volvió a extraer dos veces con 50 ml de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar 12.9 g (85%) de éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzoico como un aceite amarillo pálido el cual además se puede purificar a través de destilación bajo presión reducida.

20

EJEMPLO 2A

Preparación de N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

25

Una solución de trimetilaluminio (2M en tolueno, 1.3 ml, 2.6

mmoles) se agregó durante un período de 5 minutos a una solución de 3-nitro-4-metil-anilina (152 mg, 1.00 mmoles) y éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzoico (248 mg, 1.00 mmoles)

mmoles) en 30 ml de tolueno durante 1 hora a 0°C bajo una atmósfera de argón. Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente se agregó otra porción de triisobutilaluminio (68.5 ml, 61 mmoles) a la mezcla de reacción de color café oscuro.

5 La mezcla se agitó durante 6 horas adicionales, después se agregaron dos pequeñas porciones de tristobutilaluminio (cada una de 18 ml, 18 mmoles) y la agitación continuó varias horas a temperatura ambiente. Después del desarrollo ácido y básico con ácido sulfúrico y NaOH, las fases de tolueno orgánico combinado se

10 evaporaron al vacío para dar un producto crudo de color café el cual se cristalizó a partir de éter metílico de t-butilo para dar el compuesto del título como cristales amarillos parduscos: primer cultivo (11.65 g), segundo cultivo (3.8 g), y un tercer cultivo (1.2 g), en total 16.65 g (75.3%).

15

EJEMPLO 2C

Preparación de N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

20 Se agregó 4-metil-3-nitroanilina (30.0 g, 0.197 mmoles) a una mezcla de 120 ml de tetrahidrofurano y N-etil-N,N-diisopropil-amina a 23-25°C durante un período de 5 a 10 minutos. A esta solución se agregó clorometil-cloruro de benzoilo (38.4 g, 0.20 moles) disuelto en 35 ml de tetrahidrofurano durante un período de 60-65 minutos

25 manteniendo una temperatura de 25-30°C. La mezcla de reacción se

agitó a esta temperatura durante 30 minutos y después se agregó a N-metilpiperazina (138.2 g, 1.39 moles) durante un período de 60 minutos a 90°C, manteniendo una temperatura de 25-30°C. La suspensión resultante se agitó a esta temperatura durante 60 minutos. Se destiló tetrahidrofurano a 50°C bajo presente invención. Al final de la destilación, la temperatura se ajustó a 45.48°C y se agregaron 300 ml de agua durante un período de 45-60 minutos a esta temperatura. La suspensión resultante se enfrió a 23°C y se agitó durante 60 minutos. La suspensión se filtró, la torta de filtro se lavó con 225 ml de agua y se secó al vacío para dar 69.2 g del compuesto del título (95% de teoría) como un polvo blanquecino (99.5% de área a través de HPLC).

Alternativamente el intermediario N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-clorometil-benzamida puede ser aislado a través de la destilación de la mitad del tetrahidrofurano bajo presión reducida y agregando el residuo a 300 ml de agua a una temperatura de 20-25°C durante un período de 30 minutos. Después de agitar durante otros 30 minutos a 0-5°C, la suspensión se filtró, se lavó con 200 ml de agua y se secó al vacío. El intermediario se disolvió en 150 ml de tetrahidrofurano y se agregó a N-metilpiperazina (138.2 g, 1.38 moles) durante un período de 60 a 90 minutos manteniendo una temperatura de 25-30°C. El compuesto del título puede ser aislado siguiendo el procedimiento anteriormente descrito.

EJEMPLO 3**Preparación de N-(4-Metil-3-trifluoroacetimidato-fenil)-4-(4-metil.-
piperazin-1-ilmetil)-benzamida**

5 A una solución de trimetilaluminio (2M en tolueno, 1.25 ml, 2.5 mmoles) se agregó durante un período de 5 minutos a una solución de 3-trifluoroacetimidato-4-metil-anilina (218 mg, 1.00 mmoles) y éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico en 3.0 ml de tolueno a 0°C bajo una atmósfera de argón. Después de
10 que la evolución del gas cesó, la mezcla de reacción de color café oscuro se agitó durante 3 horas a 23°C antes de enfriarse a 0°C. Se agregó una solución de 20 ml de tartrato de potasio-sodio y 40 ml de éter metílico de ter-butilo secuencialmente. La fase orgánica se separó y se lavó con 20 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y 20 ml de
15 NaCl acuoso saturado. Las fases acuosas se volvieron a extraer dos veces con 20 ml de éter metílico de ter-butilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar 458 mg (% de área de 94 mediante HPLC) del compuesto del título como cristales blancos.

20

EJEMPLO 4**Preparación de N-(3-amino-4-metil-fenil)-4-(4-metil.-piperazin-1-
ilmetil)-benzamida**

25 A una solución de AlCl₃ (1000 mg, 7.5 mmoles) en 3 ml de

tolueno y 3.0 ml de acetonitrilo a 0°C bajo una atmósfera de argón se trató gota a gota con una solución de 3-amino-4-metil-anilina (470 mg, 6.0 mmoles) en 6 ml de tolueno. La solución color café resultante se calentó a 40°C. Después se agregó una solución de
5 éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico (745 mg, 3.0 mmoles) en 2 ml de tolueno gota a gota durante un período de 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 8 horas y después se enfrió a 0°C. Se agregaron secuencialmente 30 ml de tartrato de potasio-sodio acuoso saturado y 40 ml de NaHCO₃
10 acuoso saturado y 60 ml de éter metílico de ter-butilo. La fase orgánica se separó y se lavó con NaCl acuoso saturado. Las fases acuosas se volvieron a extraer con éter metílico de ter-butilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. La purificación a través de cromatografía de
15 vaporización instantánea (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 90:10 + 1% de NH₃ acuoso) dio 825 mg del compuesto del título (75%) como cristales amarillentos.

EJEMPLO 5

20 **Preparación de N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil.-piperazin-1-ilmetil)-benzamida**

Se agregó cloruro de tionilo (53.3 g, 448 mmoles) durante un período de 15 minutos a una suspensión de ácido 4-(4-metil-
25 piperazin-1-ilmetil)-benzoico (70.0 g, 299 mmoles) en 300 ml de

tolueno a 0°C. Al final de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 23°C durante un período de 45 minutos. El exceso de SOCl₂ se removió a través de co-destilación con tolueno bajo presión reducida a 40°C. Al final de la destilación, la suspensión resultante se enfrió a 0°C y el cloruro de benzoilo se filtró, se lavó dos veces con 50 ml de tolueno, y se secó al vacío a 45°C durante la noche. Rendimiento: 55.0 g, 79% de teoría en base a la sal de di-clorhidrato de cloruro de benzoilo, sólido blanco. Después 55 g del cloruro de benzoilo secado se volvió a suspender en 100 ml de tolueno. Se agregó una solución de 4-metil-3-nitroanilina (22.75 g, 145 mmoles) y piridina (34.4 g, 435 mmoles) en 60 ml de tolueno gota a gota a 23°C durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción de color naranja-café se calentó a 45°C y se agitó durante 6 horas. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó sucesivamente con 300 ml de tolueno y 350 ml de acetona, y después se suspendió en 350 ml de agua. Se agregó NaOH acuoso (30%) hasta que el pH de la suspensión alcanzó 11 y permaneció estable. La suspensión se agitó adicionalmente durante 1 hora a 40°C antes de ser filtrada. La torta de filtro se lavó 5 veces con 50 ml de agua y se secó al vacío para dar 51.3 g del compuesto del título (96%) como cristales beige, (% de área 98,7% a través de HPLC).

Preparación de ácido 4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-benzoico:

Una suspensión de ácido 4-formil-benzoico (10.0 g, 67 mmoles)

en 100 ml de metanol se trató secuencialmente con 1-metilpiperazina (7.3 g, 73 mmoles) y platino (5%) sobre carbono sulfurado (1 g). La suspensión resultante después se calentó a 80°C y se sometió a una presión de 5 barías de hidrógeno durante un período de 20 horas, hasta que el hidrógeno se absorbió completamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se utilizaron 20 ml de agua para enjuagar el reactor y disolvió la fracción de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico que se cristalizó en las paredes durante el enfriamiento de la mezcla de reacción. La solución acuosa resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite empleada previamente. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y se cristalizaron en EtOH/H₂O 9:1 p/p para dar 10.9 g (70%) de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico como cristales incoloros.

15

EJEMPLO 6

Preparación de N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzamida

20 En forma análoga al Ejemplo 4, 3-guanidino-4-metil-anilina (2.51 g, 11.5 mmoles) y ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico (70.0 g, 299 mmoles) en 300 ml de tolueno en presencia de cloruro de tionilo (53.3 g, 448 mmoles) dio 12.1 g (89%) del compuesto del título como cristales incoloros pálidos.

25

EJEMPLO 7**Preparación de 4-diclorometil-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida**

5 A una suspensión de 4-metil-N³-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)bencen-1,3-diamina (2.00 g, 7.21 mmoles) en 22 ml de tolueno a 45°C bajo una atmósfera de argón se agregó secuencialmente éster metílico de ácido 4-diclorometil-benzoico (1.90 g, 8.67 mmoles) y AlMe₃ (2 M en tolueno, 12.6 ml, 25.2 mmoles). La solución de color

10 café resultante se agitó a 45°C durante un periodo de 3.6 horas. La mezcla de reacción después de enfrió a 0°C y se extinguió a través de la adición lenta de 70 ml de una solución acuosa saturada de sal de Rochelle, lo cual originó la precipitación del producto crudo. Se agregaron 150 ml de éter metílico de t-butilo y 100 ml de cloruro de

15 metileno secuencialmente a la suspensión la cual después se lavó con 100 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y 100 ml de NaCl acuoso saturado. Las fases acuosas se volvieron a extraer con 100 ml de éter metílico de t-butilo. El producto crudo, el cual está contenido en las fases orgánicas, se filtró con succión, se lavó con éter metílico

20 de ter-butilo y se secó al vacío. Rendimiento: 3.35 g del compuesto del título, 84% de teoría, como cristales color beige, (HPLC: área 91%).

EJEMPLO 8**Preparación de N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida**

5 En forma análoga al Ejemplo 4, 3-guanidino-4-metil-anilina (1.00 g, 6.09 mmoles) y éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico (1.50 g, 6.04 mmoles) en 22 ml de tolueno y 6 ml de acetonitrilo en presencia de cloruro de AlCl_3 (2.0 g, 15.0 mmoles) a 40°C dio 1.26 g (55%) del compuesto del título como cristales
10 incolores pálidos.

EJEMPLO 9**Preparación de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida**

15

 Una suspensión de N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida (30 g, 79 mmoles) en 150 ml de n-butanol a 120°C bajo un atmósfera de nitrógeno se trató con 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona (15.3 g, 87 mmoles). La
20 suspensión resultante se calentó a 150°C durante 5 horas. Las mezclas de reacción se volvieron una solución de color naranja profundo homogénea y la dimetilamina se removió a través de destilación de 130 ml de n-butanol. Se agregaron 20 ml de n-butano durante la destilación. Se agregaron gota a gota 60 ml de acetato de
25 butilo a 100°C y la solución se enfrió a 0°C en una hora y se agitó a

0°C durante 16 horas. La suspensión de color naranja profundo resultante se filtró con succión, el sólido aislado se lavó 2 veces con 50 ml de n-butanol y dos veces con 50 ml de agua y se secó al vacío a 60°C. Rendimiento: 36.4 g del compuesto del título, 93% en base a teoría, como cristales blanquecinos (99.6% de área a través de HPLC).

EJEMPLO 10

Preparación de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida

A una mezcla de 4-(3-piridil)-1-pirimidin-amina (172 g, 1.0 mmoles), N-(3-bromo-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida (402.4 mg, 1.0 mmoles) y ter-butilato de sodio (144.2 mg, 1.5 mmoles) se agregó a una mezcla de rac-BINAP (31.2 mg, 0.050 mmoles) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (13 mg, 0.013 mmoles) bajo argón. Después de la adición de 3 ml de xileno, a la suspensión se le agregó sonido durante 10 minutos, después se agitó durante 5 horas bajo reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron 10 ml de agua al aceite de color café oscuro y el producto se extrajo cuatro veces con 10 ml de cloruro metileno cada una. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El aceite de color café se purificó a través de cromatografía de vaporización instantánea (SiO_2 , metanol). El producto, un sólido amarillo pálido se disolvió en cloruro de

metileno, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 484.3 mg del compuesto del título, 72% de teoría, (99.9% área a través de HPLC). El producto contiene típicamente apenas 10% de los isómeros los cuales pueden ser eliminados a través de cromatografía de fase inversa de preparación.

EJEMPLO 11

Preparación de N-(3-amino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

10

Una solución de N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida (100 g, 260 mmoles) en 1 l de n-butanol se trató con platino (5%) sobre 1.0 de carbono. La suspensión resultante después se calentó a 70°C y se aplicó hidrógeno con una presión de 0.2 barías durante un periodo de 6 horas, hasta que el hidrógeno se absorbió completamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se utilizó n-butanol para lavar el catalizador. Esta solución es adecuada para el ejemplo 12. Para el aislamiento del producto se redujo a un tercio y se cristalizó a través de enfriamiento a 0°C (HPLC: 98.0% área).

Alternativamente, una solución N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida (60 g, 163 mmoles) en 300 ml de etanol al 90% a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno se trató secuencialmente con platino al 5% sobre 6.0 g de carbono y formiato de potasio (68.5 g, 814 mmoles). La suspensión

resultante después se trató a 80°C durante un período de 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a 70°C sobre una almohadilla de Celite. El etanol se removió de los filtrados combinados a través de destilación al vacío a una temperatura externa de 60°C. El producto
5 crudo se separó del concentrado acuoso como un aceite durante la destilación, se cristalizó después del subsiguiente enfriamiento a 23°C en 2 horas y se filtró con succión, se lavó con 200 ml de etanol y se secó al vacío. Rendimiento: 55 g del compuesto del título, 99% de teoría, como cristales amarillentos (HPLC: 98.0%
10 área).

EJEMPLO 12

Preparación de N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

15

Una suspensión de N-(3-amino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida (50 g, 144 mmoles) en 300 ml de butanol a 85°C se trató secuencialmente con HCl acuoso concentrado hasta que el pH alcanzó 2.5 (HCl al 37%, 35 g) y con una solución de
20 cianamida (12.1 g, 288 mmoles) en 12 ml de agua durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a 85°C durante 20 horas tiempo durante el cual el material de partida se disolvió y el producto deseado se cristalizó de la solución como la sal de di-clorhidrato. Se agregó HCl concentrado (37%, 6.3 g)
25 durante la reacción para mantener el pH a 2.5. La mezcla de

reacción después se dejó enfriar a temperatura ambiente dentro de las 1.5 horas. El producto se filtró con succión, se lavó 3 veces con 50 ml de n-butanol y se secó al vacío a 60°C. Rendimiento 60.7 g de la sal de di-clorhidrato, 93% de teoría (99% área a través de HPLC).

5 La sal de di-clorhidrato se disolvió en 250 ml de agua a 35°C. Se agregó una solución acuosa de NaOH (2N, 150 ml) y el pH de la solución se incrementó a 13.2 El producto deseado se separó de la solución acuosa como un aceite el cual se cristalizó una vez el enfriamiento a 0°C. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, el
10 producto se filtró, se lavó con una solución acuosa de K₂CO₃ (5.5 g(l, 2 x 50 ml) y se secó al vacío a 50°C. Rendimiento: 41.2 g del compuesto del título, 89% de teoría en base a la sal de diclorhidrato intermediaria, como siendo cristales (98.7% área mediante HPLC).

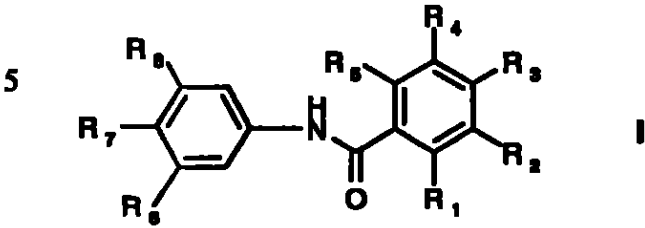
15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde

uno de los radicales R₁, R₂, R₃, R₄ y R₆ es

- 10 a) un radical seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, amino; mono o di-alquilamino inferior, alcanoilamino inferior; alcoxi-carbonilo inferior; y alquilo inferior, el cual está substituido por amino, mono o dialquilamino inferior o alcanoilamino inferior, o
- b) un radical no substituido o substituido seleccionado del
- 15 grupo que consiste de bencilamino; benzoilamino; pirrolidinilo; piperidilo; piperazinilo; piperazini-carbonilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; y alquilo inferior substituido por bencilamino, benzoilamino, halógeno, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, por ejemplo, 4-metil-piperazinilo-, tiomorfolinilo, o morfolinilo, los
- 20 substituyentes de dicho radical substituido siendo seleccionados del grupo que consiste de ciano; alquilo inferior; alquilo inferior substituido por hidroxí- o amino-; trifluorometilo; hidroxí libre, eterificado, o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior;
- 25 alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxi libre o esterificado;

alcoxicarbonilo inferior y halógeno; y

y los otros cuatro radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo substituido por hidroxí o amino; trifluorometilo; hidroxí libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; 5 alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxicarbonilo inferior y halógeno;

o

R_1 y R_2 , R_2 y R_3 , R_3 y R_4 o R_4 y R_5 juntos son un radical de 10 alquileo substituido o no substituido que tiene 4 átomos de carbono, los substituyentes preferiblemente siendo seleccionados de ciano, alquilo inferior no substituido o hidroxí, amino o substituido por 4-metil-piperazinilo, tal como especialmente metilo, trifluorometilo, hidroxí libre, eterificado o esterificado, amino libre, alquilado o 15 acilado, y carboxi libre o esterificado;

y los otros tres radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior substituido por hidroxí o amino; trifluorometilo; hidroxí libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o 20 dialquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino, carboxi libre o esterificado; alcoxicarbonilo inferior y halógeno;

y uno de los radicales R_6 , R_7 , y R_8 es halógeno, NH_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$, $NHC(NH)NH_2$, y el los otros dos radicales son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo fluorado 25 inferior, bencilo o fenilo;

o una forma de sal o cristal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_6 es halógeno, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$, $NHC(NH)NH_2$, R_7 es metilo y R_8 hidrógeno.

5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_6 es Br o $NHC(NH)NH_2$.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_3 es alquilo inferior substituido por bencilamino, benzoilamino, halógeno, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, por ejemplo, 4-metil-piperazinil-, tiomorfolinilo, o morfolinilo, los substituyentes de dicho radical substituido siendo seleccionados del grupo que consiste de ciano; alquilo inferior; alquilo inferior substituido por hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; 10 alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcóxicarbonilo inferior y halógeno.

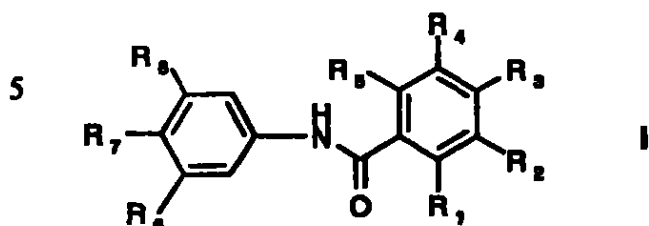
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_3 (4-metil-piperazinil)-metilo. 20

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_3 (4-metil-piperazinil)-metilo, y R_1 , R_2 , R_4 y R_8 son hidrógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las 25 reivindicaciones precedentes, en donde la sal se selecciona de cloro,

bromo, mesilato, acetato o trifluoroacetato.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I



en donde

uno de los radicales R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ es

10 a) un radical seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, amino; mono o di-alquilamino inferior, alcanoilamino inferior; alcoxi-carbonilo inferior; y alquilo inferior, el cual está substituido por amino, mono o dialquilamino inferior o alcanoilamino inferior, o

b) un radical no substituido o substituido seleccionado del
 15 grupo que consiste de bencilamino; benzoilamino; pirrolidinilo; piperidilo; piperazinilo; piperazinil-carbonilo; morfolinilo, tiomorfolinilo; y alquilo inferior substituido por bencilamino, benzoilamino, halógeno, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, por ejemplo, 4-metil-piperazinilo-, tiomorfolinilo, o morfolinilo, los
 20 substituyentes de dicho radical substituido siendo seleccionados del grupo que consiste de ciano; alquilo inferior substituido por alquilo inferior; hidroxil- o amino-; trifluorometilo; hidroxil libre, eterificado, o eterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxil libre o eterificado; alcóxicarbonilo

25

inferior y halógeno; y

y los otros cuatro radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo substituido por hidroxí o amino; trifluorometilo; hidroxí libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; 5 alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxi libre o eterificado; alcóxicarbonilo inferior y halógeno;

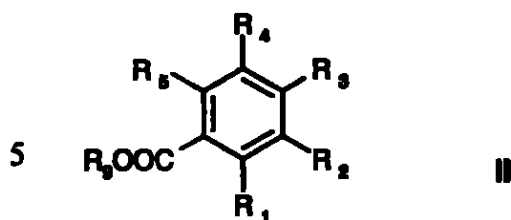
o

R_1 y R_2 , R_2 y R_3 , R_3 y R_4 o R_4 y R_5 juntos son un radical de 10 alquilenó substituido o no substituido que tiene 4 átomos de carbono, los substituyentes preferiblemente siendo seleccionados de ciano, alquilo inferior no substituido o hidroxí, amino o substituido por 4-metil-piperazinilo, tal como especialmente metilo, trifluorometilo, hidroxí libre, eterificado o esterificado, amino libre, alquilado o 15 acilado, y carboxi libre o esterificado;

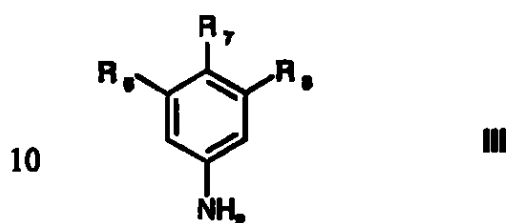
y los otros tres radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior substituido por hidroxí o amino; trifluorometilo; hidroxí libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o 20 dialquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino, carboxi libre o esterificado; alcóxicarbonilo inferior y halógeno;

y uno de los radicales R_6 , R_7 , y R_8 es halógeno, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$, $NHC(NH)NH_2$, y el los otros dos radicales son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo fluorinado 25 inferior, bencilo o fenilo;

o una forma de sal o cristal del mismo,
en donde un compuesto de la fórmula II



se hace reaccionar con una amina de la fórmula III



A) en donde R_6 = metilo, etilo o arilo: en presencia de

- 1) un ácido Lewis seleccionado de Al (alquilo inferior)₃, $AlCl_3$, $EtAlCl_2$, $MeAlCl_2$, Me_2AlCl , Et_2AlCl o los sesquicloruros
- 15 correspondientes,

2) un solvente orgánico, y opcionalmente

3) una base,

y el producto resultante se hidrolizó;

o

20 B) en donde R_6 = hidrógeno: en presencia de

1) cloruro de tionilo,

2) un solvente orgánico, y opcionalmente

3) una base.

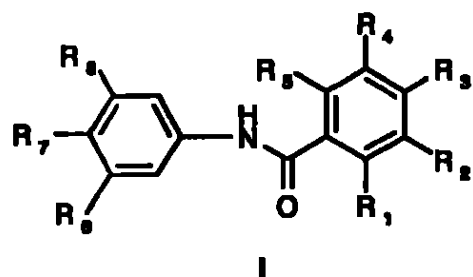
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en
25 donde el ácido Lewis en A) se selecciona de $AlMe_3$, $AlEt_3$, $AlBu_3$,

AlCl_3 , EtAlCl_2 y Et_2AlCl .

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 en donde el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de 20°C a 80°C .

5 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 o 10 en donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 son hidrógeno, R_3 es (4-metil-piperazinil)-metilo, R_7 es halógeno, NH_2 , NO_2 , NHC(O)CF_3 , NHC(O)CH_3 , o NHC(NH)NH_2 , y R_8 es metilo.

12. Un procedimiento para la preparación de compuestos de la
10 fórmula I



15

en donde

los radicales R_1 , R_2 , R_4 , y R_5 son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior substituido por hidroxil- o amino-; trifluorometilo; hidroxil libre, esterificado, o
20 esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxil libre o esterificado; alcóxicarbonilo inferior y halógeno;

o

25 R_1 y R_2 , o R_4 y R_5 juntos son alquilenos substituido o no

substituido que tiene 4 átomos de carbono, los substituyentes preferiblemente siendo seleccionados de ciano, alquilo inferior no substituido o substituido por hidroxil-, amino- o 4-metil-piperazinilo, tal como especialmente metilo, trifluorometilo, hidroxil libre, 5 eterificado o esterificado, amino libre, alquilado o acilado, y carboxil libre o esterificado;

y los otros tres radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior substituido por hidroxil o amino; trifluorometilo; hidroxil libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; 10 alcanoiloxil inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o dialquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino, carboxil libre o esterificado; alcóxicarbonil inferior y halógeno;

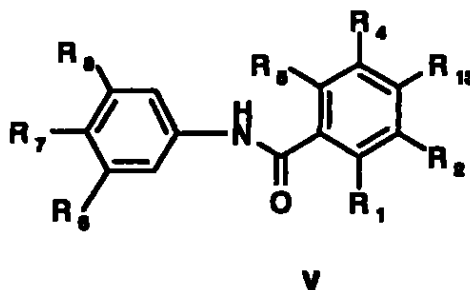
y R_3 es un alquilo inferior substituido por bencilamino, benzoilamino, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, opcionalmente 15 substituido por radicales que son seleccionados del grupo que consiste de ciano; alquilo inferior; alquilo inferior substituido por hidroxil o amino;

y uno de los radicales R_6 , R_7 , y R_8 es halógeno, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$, $NHC(NH)NH_2$, y el los otros dos radicales 20 son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo fluorinado inferior, bencilo o fenilo,

o una forma de sal o cristal del mismo,

en donde un compuesto de la fórmula V

25



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula $R_{14}-H$,
 en donde

R_{13} es alquilo inferior sustituido por halógeno, y

R_{14} es bencilamino, benzoilamino, pirrolidinilo, piperidilo,
 5 piperazinilo, opcionalmente sustituido por radicales siendo
 seleccionados del grupo que consiste de ciano; alquilo inferior;
 alquilo inferior sustituido por hidroxilo o amino,
 o una sal del mismo.

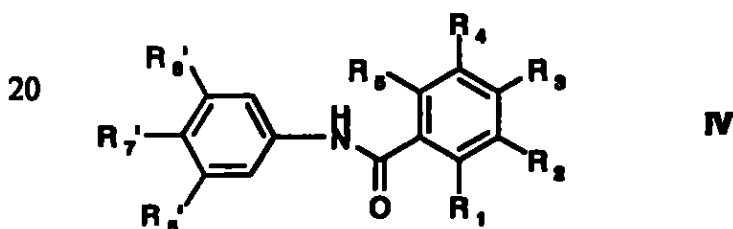
13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en
 10 donde:

$R_{14}-H$ es N-metilpiperazina,

R_{13} es metilo sustituido por halógeno, y

R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 son hidrógeno, R_3 es (4-metil-piperazinil)-
 metilo, R_8 es Br, Cl, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$, o
 15 $NHC(NH)NH_2$, y R_7 es metilo.

14. El uso de compuestos de la fórmula I de acuerdo con
 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de
 compuestos de la fórmula IV



en donde

uno de los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es

25 a) un radical seleccionado del grupo que consiste de alquilo

inferior, amino; mono o di-alquilamino inferior, alcanoilamino inferior; alcoxi-carbonilo inferior; y alquilo inferior, el cual está substituido por amino, mono o dialquilamino inferior o alcanoilamino inferior, o

b) un radical no substituido o substituido seleccionado del grupo que consiste de bencilamino; benzoilamino; pirrolidinilo; piperidilo; piperazinilo; piperazinil-carbonilo; tiomorfolinilo; morfolinilo; y alquilo inferior substituido por bencilamino, benzoilamino, halógeno, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, por ejemplo, 4-metil-piperazinilo-, tiomorfolinilo, o morfolinilo, los substituyentes de dicho radical substituido siendo seleccionados del grupo que consiste de ciano; alquilo inferior; alquilo inferior substituido por hidroxí- o amino-; trifluorometilo; hidroxí libre, eterificado, o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcóxicarbonilo inferior y halógeno; y

y los otros cuatro radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo substituido por hidroxí o amino; trifluorometilo; hidroxí libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxi libre o eterificado; alcóxicarbonilo inferior y halógeno;

o

R₁ y R₂, R₂ y R₃, R₃ y R₄ o R₄ y R₅ juntos son un radical de alquileo substituido o no substituido que tiene 4 átomos de carbono,

los sustituyentes preferiblemente siendo seleccionados de ciano, alquilo inferior no sustituido o sustituido por hidroxilo, amino, o 4-metil-piperazinilo, tal como especialmente metilo, trifluorometilo, hidroxilo libre, eterificado o esterificado, amino libre, alquilado o acilado, y carboxi libre o esterificado;

y los otros tres radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido por hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o dialquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino, carboxi libre o esterificado; alcóxicarbonilo inferior y halógeno;

y uno de los radicales R_6' , R_7' , y R_8' es

15



en donde R_{10} es 4-piperazinilo, 1-metil-1H-pirrolilo, fenilo sustituido por amino o alquilamino inferior, en donde el grupo amino en cada caso es libre, alquilado o acilado, 1H-indolilo o 1H-imidazolilo enlazado a un átomo de carbono de anillo de 5 miembros, o piridilo no sustituido o sustituido por alquilo inferior enlazado a un átomo de carbono de anillo y no sustituido o sustituido en el átomo de nitrógeno por oxígeno, y R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior

y los otros dos radicales son independientemente hidrógeno,

alquilo inferior, por ejemplo, metilo, bencilo o fenilo;

o una forma de sal o cristal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 de un compuesto
5 de la fórmula I, en donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 son hidrógeno, R_3 es (4-
 metil-piperazinil)-metilo, R_6 es Br, Cl, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$,
 $NHC(O)CH_3$, o $NHC(NH)NH_2$, y R_7 es metilo, para la preparación del
 compuesto de la fórmula IV, en donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6' son
 hidrógeno, R_3 es (4-metil-piperazinil)-metilo, R_6' es 4-(3-piridil)-2-
10 pirimidinamino, y R_7' es metilo,

o una sal o cristal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un procedimiento para la preparación de compuestos de la
fórmula IV o una sal o cristal farmacéuticamente aceptable del
mismo, a partir de compuestos de la fórmula I.

15 17. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de
 la fórmula IV o un sal o cristal farmacéuticamente aceptable del
 mismo, a partir de compuestos de la fórmula II y III, en donde en un
 primer paso un compuesto de la fórmula I se prepara de acuerdo con
 cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13 y en un segundo paso el
20 compuesto de la fórmula I se hace reaccionar con un compuesto de
 la fórmula IV a través de métodos convencionales.

18. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 o 17
para la preparación de un compuesto de la fórmula IV en donde R_1 ,
 R_2 , R_4 , R_5 y R_6' son hidrógeno, R_3 es (4-metil-piperazinil)-metilo, R_6'
25 es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino, y R_7' es metilo, o una sal o cristal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende:

- a) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- b) por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo de la
5 fórmula IV, y
- c) entre 0.00001% y 5% en peso de por lo menos un compuesto de la fórmula I.

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en donde

- 10 b) es (4-[(4-metil-1-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]benzamida) o una sal o cristal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- c) es por lo menos un compuesto de la fórmula I en donde R_3 es (4-metil-piperazinil)-metilo, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 son hidrógeno, R_6
15 es halógeno, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$, o $NHC(NH)NH_2$, y R_7 es metilo, o una sal o cristal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

25

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/066613 A1

(51) International Patent Classification: C07D 295/12,
C07C 237/40, C07D 401/04, C07C 233/80

(21) International Application Number: PCT/EP03/01188

(22) International Filing Date: 6 February 2003 (06.02.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0202873.6 / 7 February 2002 (07.02.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LOISELEUR,
Olivier [CH/FR]; 4, rue de Genève, F-68300 Saint-Louis
(FR). KAUFMANN, Daniel [CH/CH]; Im Wilacker 21,
CH-4106 Therwil (CH). ABEL, Stephan [DE/DE]; Ale-
mannenweg 12, 79576 Weil am Rhein (DE). BUEGER,
Hans, Michael [CH/DE]; Maiengasse 28, CH-4123

Allschwil (CH). MEISENBACH, Mark [DE/FR]; 11, rue
de Chemin de Fer, F-68480 Dornenach (FR). SCHMITZ,
Bert [CH/CH]; Meienegasse 27, CH-4123 Allschwil (CH).
SEDELMEIER, Gottfried [DE/DE]; Erlenweg 11, 79227
Schallstadt (DE).

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intel-
lectual Property, Patent and Trademark Department, CH-4002
Basel (CH).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT,
UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: N-PHENYL-2-PYRIMIDINE-AMINE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention relates to novel amides and a process for preparing these amides.

WO 03/066613 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -32295A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/01188	International filing date (day/month/year) 06/02/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/02/2002
Applicant NOVARTIS AG		

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

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.
☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:
- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

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

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

4. With regard to the title,

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

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

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

- ☐ as suggested by the applicant.
- ☐ because the applicant failed to suggest a figure.
- ☐ because this figure better characterizes the invention.
- ☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01188

57

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/12 C07C237/40 C07D401/04 C07C233/80 .. -

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C 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, CHEM ABS 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.
X	EP 0 564 409 A (CIBA GEIGY AG) <i>bekannt</i> 6 October 1993 (1993-10-06) cited in the application page 16; example 21	12-20
D2 X	WO 92 17066 A (BAYER AG) 15 October 1992 (1992-10-15) page 27; example 21	1,2,4, 8-11
D3 X	DE 44 28 380 A (BAYER AG) 15 February 1996 (1996-02-15) page 19; example 6 page 12, line 8 - line 31	1-4,8-11
X	US 3 763 234 A (BRILL W) 2 October 1973 (1973-10-02) the whole document	8-11
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2003

Date of mailing of the international search report

13/05/2003

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Bedel, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01188

58

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BASHA A ET AL: "A mild, general method $\neq$ for conversion of esters to amides" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, no. 48, November 1977 (1977-11), pages 4171-4173, XP002197154 ISSN: 0040-4039 the whole document	8-11
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! $\neq$ Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 2775102 XP002237975 abstract & GB 862 127 A (IMP.CHEM.IND.) 1 March 1961 (1961-03-01)	1,2
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! $\neq$ Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 3005098 XP002237976 abstract & US 3 505 389 A (HOOKER CHEM.) 7 April 1970 (1970-04-07)	1,2
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! $\neq$ Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 3401828 XP002237977 abstract & US 2 808 433 A (DUPONT DE NEMOURS) 1 October 1957 (1957-10-01)	1,2
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! $\neq$ Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 3411040 XP002237978 abstract page 13, line 5 - line 10 $\begin{smallmatrix} 2 \\ \circ \end{smallmatrix}$ & DE 531 480 C (I.G.FARBENIND.) 10 August 1931 (1931-08-10)	1,2
X	WO 99 03854 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); BUERGER HANS MICHA) 28 January 1999 (1999-01-28) cited in the application claims 1,11,12	12-20

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-3, 12 and 4(partially),14-20 (partially)

The initial phase of the search over the subject-matter of claims 1-3 and 12 revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. A sample searched of what has been retrieved in Beilstein is presented in the search report as documents D6-D9.

Therefore a search restricted to a combination of claims 2 and 4 had to be done.

A complete search has been done for claims 5-11 and 13.

Claims 14-20 can only be considered as complete insofar as they refer to the domain of formula (I) that has been searched.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/01188

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-3, 12 and 4(partially), 14-20 (partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/01188

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0564409	A	06-10-1993	AT 188964 T 15-02-2000
		AU 3569493 A 07-10-1993	
		BR 1100739 A3 06-06-2000	
		CA 2093203 A1 04-10-1993	
		CN 1077713 A ,B 27-10-1993	
		CZ 9300560 A3 16-02-1994	
		DE 59309931 D1 24-02-2000	
		DK 564409 T3 19-06-2000	
		EP 0564409 A1 06-10-1993	
		ES 2142857 T3 01-05-2000	
		FI 931458 A 04-10-1993	
		GR 3032927 T3 31-07-2000	
		HU 64050 A2 29-11-1993	
		IL 105264 A 11-04-1999	
		JP 2706682 B2 28-01-1998	
		JP 6087834 A 29-03-1994	
		KR 261366 B1 01-08-2000	
		MX 9301929 A1 29-07-1994	
		NO 931283 A 04-10-1993	
		NZ 247299 A 26-07-1995	
		PT 564409 T 30-06-2000	
		RU 2125992 C1 10-02-1999	
		SG 43859 A1 14-11-1997	
		SK 28093 A3 06-04-1994	
		US 5521184 A 28-05-1996	
		ZA 9302397 A 04-10-1993	
WO 9217066	A	15-10-1992	DE 4110483 A1 01-10-1992
		AU 1562492 A 02-11-1992	
		BR 9205820 A 28-06-1994	
		WO 9217066 A1 15-10-1992	
		EP 0586386 A1 16-03-1994	
		HU 65081 A2 28-04-1994	
		JP 6509320 T 20-10-1994	
		PL 294002 A1 22-03-1993	
DE 4428380	A	15-02-1996	DE 4428380 A1 15-02-1996
		AU 3382295 A 07-03-1996	
		WO 9605170 A1 22-02-1996	
US 3763234	A	02-10-1973	NONE
GB 862127	A	01-03-1961	NONE
US 3505389	A	07-04-1970	NONE
US 2808433	A	01-10-1957	NONE
DE 531480	C	10-08-1931	NONE
WO 9903854	A	28-01-1999	AU 740713 B2 15-11-2001
		AU 8975998 A 10-02-1999	
		BR 9810920 A 15-08-2000	
		CN 1264375 T 23-08-2000	
		WO 9903854 A1 28-01-1999	
		EP 0998473 A1 10-05-2000	
		HU 0003230 A2 28-06-2001	
		JP 3276359 B2 22-04-2002	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/01188

62

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9903854	A	JP 2001510192 T	31-07-2001
		NO 20000227 A	17-01-2000
		NZ 502295 A	21-12-2001
		PL 338129 A1	25-09-2000
		SK 432000 A3	12-06-2000
		TR 200000060 T2	21-09-2000
		US 2002115858 A1	22-08-2002
		ZA 9806362 A	22-01-1999

The demand must be filed directly with the
with the one chosen by the applicant. The,

o or more Authorities are competent,
the applicant on the line below:

IPEA/

PCT

CHAPTER II

DEMAND

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

For International Preliminary Examining Authority use only		
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4-32295A
International application No. PCT/EP 03/01188	International filing date (day/month/year) 6 February 2003 (06.02.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 7 February 2002 (07.02.02)
Title of invention N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivatives		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11
		Facsimile No. +4161 322 75 32
		Teleprinter No.
		Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT		
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) LOISELEUR, Olivier 6, rue de Genève 68300 Saint-Louis FR		
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: FR
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

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

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

KAUFMANN, Daniel
Im Wilacker 21
4106 Therwil
CH

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

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

ABEL, Stephan
Alemannenweg 12
79576 Weil am Rhein
DE

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
DE

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

BUERGER, Hans Michael
Malengasse 28
4123 Allschwil
CH

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
DE

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

MEISENBACH, Mark
11, rue de Chemin de Fer
68480 Durmenach
FR

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
FR

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. II **APPLICANT(S)**

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

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

SCHMITZ, Beat
Malengasse 27
4123 Allschwil
CH

State *(that is, country)* of nationality:
CH

State *(that is, country)* of residence:
CH

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

SEDELMEIER, Gottfried
Erlenweg 11
79227 Schallstadt
DE

State *(that is, country)* of nationality:
DE

State *(that is, country)* of residence:
DE

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

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

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

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

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

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

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

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

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

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

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

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

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

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

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

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

Box No. VI CHECK LIST

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

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

For International Preliminary Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

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

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

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

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

In the name of the applicants
The representative



18.07.2003

GRUBB, Phillip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

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

- | | |
|--|---|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 03/01188		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 4-32295A		Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al.			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee		EUR	1530.-- P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)		EUR	159.-- H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR	1689.--
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT			
☒	authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐	cash
☐	cheques	☐	revenue stamps
☐	postal money order	☐	coupons
☐	bank draft	☐	other (specify):
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA/ <u>EP</u>	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Deposit Account No.: <u>2811 0031</u>	
		Date: <u>16.07.2003</u>	
		Name: <u>Novartis AG</u>	
		Signature: <u>[Signature]</u>	

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY

To:

Grubb, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

Corporate Intellectual Property

10. Dez. 2003

PCT

APPL M/D F/L PSE Copy:

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

08.12.2003

Applicant's or agent's file reference
4-32295A

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP03/01188

International filing date (day/month/year)
08.02.2003

Priority date (day/month/year)
07.02.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D285/12

Applicant
NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.8.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 07.06.2004

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523658 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Bedel, C

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Parriche, S
Telephone No. +49 89 2399-7890



WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP03/01188**

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-22 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

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

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

6. Additional observations, if necessary:

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP03/01188**

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1-3,12,4(partly), 14-20 (all partly)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-3,12,4(partly), 14-20 (all partly)

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-4,8,10,12-20
Inventive step (IS)	Claims	9,14-18
Industrial applicability (IA)	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

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

The present opinion concerns only the compounds of formula (I) with the definitions of claim 2 combined with the definitions of claim 4 as well as their use (claims 14-20, partly).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- D1: EP-A-0 564 409 (CIBA GEIGY AG) 6 October 1993 (1993-10-06) cited in the application → *Cas 4-19046*
- D2: WO 92 17066 A (BAYER AG) 15 October 1992 (1992-10-15)
- D3: DE 44 28 380 A (BAYER AG) 15 February 1996 (1996-02-15)
- D4: US-A-3 763 234 (BRILL W) 2 October 1973 (1973-10-02)
- D5: BASHA A ET AL: 'A mild, general method for conversion of esters to amides' TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, no. 48, November 1977 (1977-11), pages 4171-4173, XP002197154 ISSN: 0040-4039
- D6: WO 99 03854 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); BUERGER HANS MICHA) 28 January 1999 (1999-01-28) cited in the application → *Cas 4-30096*

D2 and D3 disclose compounds falling within the scope of claims 1-4 (see citation details in search report). Furthermore, the preparation of the benzamide with thionylchloride, an organic solvent and a base is strongly contemplated in these documents (see D2, p.13, first par.), thus destroying the novelty of claims 8 and 10. Claim 9 is rendered obvious by a combination of D2 or D3 and D4 or D5.

D4 and D5 discloses the use of a Lewis acids, in particular trimethylaluminium as a catalyst (in D5) for preparing amide compounds from ester and amine. The possibility that both ester and amine are aromatic is contemplated.

The subject-matter of claims 8-11 is not novel over D4 and D5.

Should the applicant succeeds in overcoming the novelty objection, it is however doubtful that the inventive step can be acknowledged since the presently claimed

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/01188

process for preparing the intermediate of formula (I) seems to be a mere analogy process.

As regard the subject-matter of claims 14-18, the present authority considers that it is unclear (Article 6 PCT) and it does not solve the technical problem of finding an alternative process of making the compounds of formula (IV) since it fails to define the technical features that permit to synthesize these compounds. A process must be defined with the starting material, the final product but also the reactants and the reaction conditions.

The subject-matter of claims 14-18 is therefore considered as not inventive (Article 33(3) PCT).

The subject-matter of claims 19 and 20 is not inventive for the following reasons.

It concerns a composition containing a compound already known for its therapeutical effect and the compound of formula (I) in amount of from 0,00001% to 5%. This composition seems to be novel over the available prior art.

However, for an inventive step to be acknowledged in this case, this extra compound must exhibit some unexpected or synergetic effects over the known compound taken alone. Since the applicant failed to provide any proof of these unexpected effects, the subject-matter of claims 19-20 cannot be considered as inventive.

D1 and D6 destroy the novelty of claims 12-20 (D6 refers to D1 for the preparation of its claimed compound). L 2

Further remarks:

As regard the subject-matter of claim 12, which has not been searched, it is however noted that 2 alternative process can ~~only~~ be considered as unitary only if they prepare the same novel compounds, that is the compounds of claims 5-7.

The imprecise statement in the description on page 13, paragraph 4, implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT) when used to interpret them (see also the PCT Guidelines, III-4.3a).

22. Aug. 2003

APPL M/D F/L S Copy:

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Grubb, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 19/08/2003

Applicant's or agent's file reference
4 -32295A

REPLY DUE
within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 03/ 01188

International filing date (day/month/year)

06/02/2003

Priority date (day/month/year)

07/02/2002

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

C07D295/12

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

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

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.5.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 07/06/2004

Name and mailing address of the IPEA/

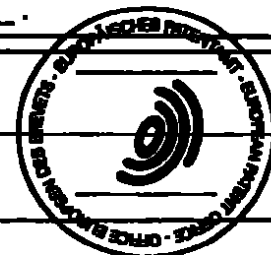


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

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

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.



Europäisches Patentamt
D-80298 München

September 1, 2003

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

International Application PCT/EP03/01188 - Our Case 4-32295/A
(Request for a detailed preliminary examination – second written opinion)

Ladies and Gentlemen

Thank you for the Written Opinion under Chapter II PCT of August 19, 2003.

Based on the Notice of the President of the EPO dated Nov. 2, 2001, concerning rationalisation of the international preliminary examination procedure at the EPO, we herewith request under Rule 66.3 PCT a detailed preliminary examination (second written opinion) of the above-identified application according to Section II, point 7 of the Notice of the President.

Yours very truly
In the name of Novartis AG

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Andrew May', written over the typed name and title.
Dr. Mark Andrew May
European Patent Attorney
General Authorisation GA 36671

TE

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

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

() ()
() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

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

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

Firma Responsable:

Fecha:

[Handwritten Signature]

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04076194 00000000 Folios: 76
Fecha (USD): 2004-06-05 16:15:14
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PROTOCOLO 17398

Fecha 03/09/2004

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 17398

Fecha : 16/04/1997

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

Pais : CH SUIZA

Ciudad : 3 BASILEA

Represent: S Sustituir: S Desistir: S

No. Radicacion : 04 76194 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

1 5376 ESCOBAR URIBE JIMENA

2 267 ESCOBAR URIBE IGNACIO

78
79

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderada
NOVARTIS AG

Oficio N° CC431

ASUNTO:	Radicación N°	04-76194
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/01188
	Fecha Inicio fase nacional	07/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Folios	001

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

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 15 de Julio 2004

202047

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Comunicador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia