



No. 11-177210-00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:33:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

Act. 411 PRESENTACION Folios: 69



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: ANTAGONISTAS DE LA TRAYECTORIA HEDGEHOG DE FTALAZINA
DISUSTITUIDA

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 de Diciembre de 2011

P2011/000202



No. 11-177210-00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:33:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 64 *

Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000202

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: ELI LILLY AND COMPANYDirección: Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285Nacionalidad o Domicilio: EstadounidenseLugar de Constitución: Estados Unidos de
América

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No. 34-03 BogotáTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/038568 Fecha Junio 15, 2010Publicación Internacional No. WO 2010/147917 Fecha Diciembre 23, 2010

6

Título (54) ANTAGONISTAS DE LA TRAYECTORIA HEDGEHOG DE FTALAZINA
DISUSTITUIDAClasificación Internacional (51) C07D 401/14; A61K 31/502; A61P 35/00.

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

Junio 19, 2009

61/218,628

SI

☒

NO

☐

9

Comprobante de pago No. 11-Fecha Diciembre de 2011

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

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

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2010/038568

Philip Arthur HIPSKIND

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285
Estado Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Bharvin Kumar PATEL

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285
Estado Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Takako WILSON (nec TAKAKUWA)

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285
Estado Unidos de América
Nacionalidad: Japonesa

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 124769

Bogotá D.C., Diciembre 22 de 2011 - 16:10:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408396144	22/12/2011	6.281.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177210-00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:33:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

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

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

Diciembre 22 de 2011 - 16:10:14

WK 9397304



ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7)

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE

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

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

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

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

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

PODER-----

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

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

5

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

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003 -----

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

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

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACION DE ELI LILLY AND COMPANY.

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

Todd Rokita Secretario de Estado -----

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

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



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

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente.-----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6532, fax
(317) 233-3283- -----

CERTIFICACION NOTARIAL

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

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

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

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

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
ELI LILLY AND COMPANY

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

(Convención de la Haya del 5 de octubre de

- CERTIFICADO

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

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

CERTIFICACION NOTARIAL

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

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

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

Firma del notario público Catherine Michel certifica

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

Sello de notario público de Indiana

--

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

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

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

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

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

Poder

El suscrito,

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

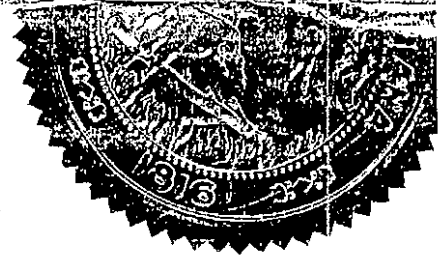
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia,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

NOTARIA VERIFICADA
17 JUL 2003



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

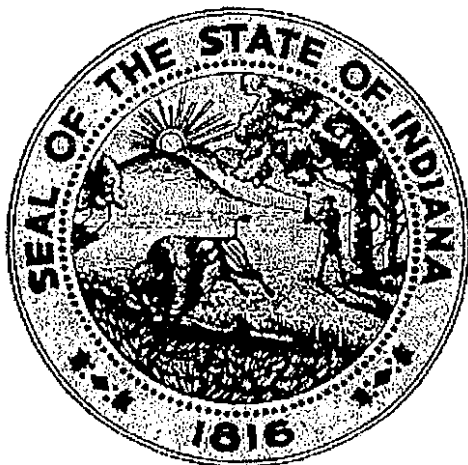
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

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

Certified

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

10. Signature:




Todd Rokita

Indiana Secretary of State

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

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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

17 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US

signed the foregoing document.

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

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

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

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):



En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

de

4. Que

con sede principal ubicada en

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

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

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


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

Notario Público
Catherine Michel
Eugenio Rojas de Urquía



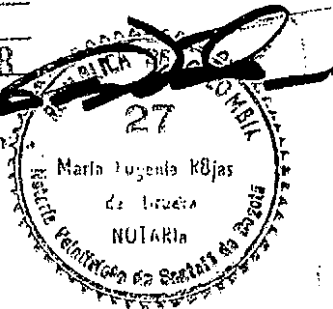
ESPACIO EN BLANCO

ESPACIO EN BLANCO

Es fiel y Segunda ^{2ª}
fotocopia de la Escritura Pública No. 1227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Ses (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) en destino a

Interesado

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



ESPACIO EN BLANCO

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

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 61/218,628 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from HIPSKIND, Philip, Arthur to ELI LILLY AND COMPANY, dated 26 April 2010 (26.04.2010)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from PATEL, Bharvin, Kumar to ELI LILLY AND COMPANY, dated 27 April 2010 (27.04.2010)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from WILSON (nee TAKAKUWA), Takako to ELI LILLY AND COMPANY, dated 26 April 2010 (26.04.2010)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
23 December 2010 (23.12.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/147917 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/038568

(22) International Filing Date:
15 June 2010 (15.06.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/218,628 19 June 2009 (19.06.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HIPSKIND, Philip,
Arthur [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate
Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). PATEL,
Bharvin, Kumar [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly
Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).
WILSON (NEE TAKAKUWA), Takako [JP/US]; Eli
Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis,
Indiana 46285 (US).

(74) Agents: HOSTETTLER, Danica et al.; Eli Lilly and
Company, Patent Division, P. O. Box 6288, Indianapolis,
Indiana 46206-6288 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

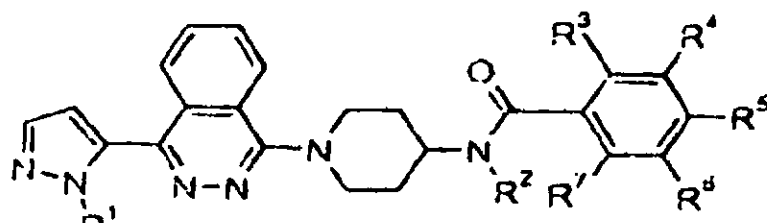
Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

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

(54) Title: DISUBSTITUTED PHTHALAZINE HEDGEHOG PATHWAY ANTAGONISTS



Formula 1

(I)

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

DISUBSTITUTED PHthalAZINE HEDGEHOG PATHWAY ANTAGONISTS

The present invention relates to Hedgehog pathway antagonists and, more specifically, to novel 1,4-disubstituted phthalazines and therapeutic use thereof. The Hedgehog (Hh) signaling pathway plays an important role in embryonic pattern formation and adult tissue maintenance by directing cell differentiation and proliferation. The Hedgehog (Hh) protein family, which includes Sonic Hedgehog (Shh), Indian Hedgehog (Ihh), and Desert Hedgehog (Dhh) are secreted glycoproteins that undergo post-translational modifications, including autocatalytic cleavage and coupling of cholesterol to the amino-terminal peptide to form the fragment that possesses signaling activity. Hh binds to the twelve-pass transmembrane protein Ptc1 (Ptc1 and Ptc2), thereby alleviating Ptc-mediated suppression of Smoothened (Smo). Smo activation triggers a series of intracellular events culminating in the stabilization of the Gli transcription factors (Gli1, Gli2, and Gli3) and the expression of Gli-dependent genes that are responsible for cell proliferation, cell survival, angiogenesis and invasion.

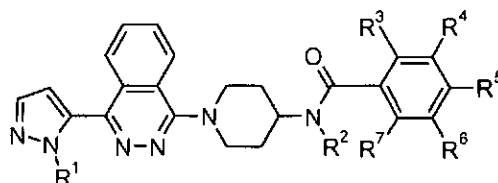
Ihh signaling has recently attracted considerable interest based on the discovery that aberrant activation of Shh signaling leads to the formation of various tumors, e.g., pancreatic cancer, medulloblastoma, basal cell carcinoma, small cell lung cancer, and prostate cancer. WO2005033288 discloses certain 1,4-disubstituted phthalazine compounds asserted to be hedgehog antagonists. Similarly, WO2008110611 discloses certain 1,4-disubstituted phthalazine compounds related to the diagnosis and treatment of pathologies related to the hedgehog pathway. WO2009002469 discloses certain 1,4-disubstituted phthalazine compounds that are asserted to be a treatment option for all tumors driven by inappropriate hedgehog signaling.

There still exists a need for potent hedgehog pathway inhibitors, particularly those having desirable toxicology profiles. The present invention provides novel 1,4-disubstituted phthalazines that are potent antagonists of this pathway. Particular compounds of the present invention provide desirable drug-drug interaction and related safety profiles with respect to reversible and/or mechanism-based irreversible CYP3A4 inhibition potential.

X-18698

-2-

The present invention provides a compound of Formula I



Formula I

wherein, R¹ is hydrogen or methyl; R² is hydrogen or methyl; R³, R⁴, R⁵, R⁶, or R⁷ are
 5 independently hydrogen, fluoro, chloro, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, methylsulfonyl, or trifluoromethylsulfonyl, provided that at least three of R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

The present invention also provides a method of treating cancer selected from the group consisting of brain cancer, basal cell carcinoma, esophagus cancer, stomach cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, biliary tract cancer, prostate cancer, breast cancer, small-cell lung cancer, non-small cell lung cancer, B-cell lymphoma, multiple myeloma,
 15 ovarian cancer, colorectal cancer, liver cancer, kidney cancer, melanoma, head and neck cancer, mesothelioma, soft tissue sarcomas, bone sarcomas, leukemia, and testicular cancer in a mammal comprising administering to the mammal an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Additionally, this invention provides a compound of Formula I, or a
 20 pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in therapy. Also, this invention provides a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer. In particular, the cancer is selected from the group consisting of brain cancer, basal cell carcinoma, esophagus cancer, stomach cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, biliary tract cancer, prostate cancer, breast cancer, small cell lung
 25 cancer, non-small cell lung cancer, B-cell lymphoma, multiple myeloma, ovarian cancer, colorectal cancer, liver cancer, kidney cancer, melanoma, head and neck cancer, mesothelioma, soft tissue sarcomas, bone sarcomas, leukemia, and testicular cancer.

X-18698

-3-

This invention also provides use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in therapy. Additionally, this invention provides use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for treating cancer. In particular, the cancer is selected from the group consisting of brain cancer, basal cell carcinoma, esophagus cancer, stomach cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, biliary tract cancer, prostate cancer, breast cancer, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, B-cell lymphoma, multiple myeloma, ovarian cancer, colorectal cancer, liver cancer, kidney cancer, melanoma, head and neck cancer, mesothelioma, soft tissue sarcomas, bone sarcomas, leukemia, and testicular cancer.

Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active ingredient for treating cancer selected from the group consisting of brain cancer, basal cell carcinoma, esophagus cancer, stomach cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, biliary tract cancer, prostate cancer, breast cancer, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, B-cell lymphoma, multiple myeloma, ovarian cancer, colorectal cancer, liver cancer, kidney cancer, melanoma, head and neck cancer, mesothelioma, soft tissue sarcomas, bone sarcomas, leukemia, and testicular cancer.

Particular compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are those wherein:

- (a) R^1 is methyl;
- (b) R^2 is methyl;
- (c) R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , or R^7 are independently hydrogen, fluoro, chloro, trifluoromethyl, or methylsulfonyl;
- (d) R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , or R^7 are independently hydrogen, fluoro, or trifluoromethyl;
- (e) at least two of R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are independently fluoro, chloro, trifluoromethyl, or methylsulfonyl, provided that R^3 and R^7 are not simultaneously hydrogen;

X-18698

-4-

- (f) at least two of R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are independently fluoro or trifluoromethyl, provided that R^3 and R^7 are not simultaneously hydrogen;
- (g) R^4 , R^6 and R^7 are hydrogen;
- (h) R^3 and R^5 are independently fluoro, chloro, trifluoromethyl, or methylsulfonyl; and R^4 , R^6 and R^7 are hydrogen;
- (i) R^3 and R^5 are independently fluoro or trifluoromethyl; and R^4 , R^6 and R^7 are hydrogen;
- (j) R^1 is methyl; and R^2 is methyl;
- (k) R^1 is methyl; R^2 is methyl; and R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , or R^7 are independently hydrogen, fluoro, chloro, trifluoromethyl, or methylsulfonyl;
- (l) R^1 is methyl; R^2 is methyl; and R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , or R^7 are independently hydrogen, fluoro, or trifluoromethyl;
- (m) R^1 is methyl; R^2 is methyl; and at least two of R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are independently fluoro, chloro, trifluoromethyl, or methylsulfonyl, provided that R^3 and R^7 are not simultaneously hydrogen;
- (n) R^1 is methyl; R^2 is methyl; and at least two of R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are independently fluoro or trifluoromethyl, provided that R^3 and R^7 are not simultaneously hydrogen;
- (o) R^1 is methyl; R^2 is methyl; and R^4 , R^6 and R^7 are hydrogen;
- (p) R^1 is methyl; R^2 is methyl; R^3 and R^5 are independently fluoro, chloro, trifluoromethyl, or methylsulfonyl; and R^4 , R^6 and R^7 are hydrogen; and
- (q) R^1 is methyl; R^2 is methyl; R^3 and R^5 are independently fluoro or trifluoromethyl; and R^4 , R^6 and R^7 are hydrogen.

As used above, and throughout the description of the invention, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

A "pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient" is a medium generally accepted in the art for the delivery of biologically active agents to mammals, e.g., humans.

"Pharmaceutically acceptable salts" refers to the relatively non-toxic, inorganic and organic salts of compounds of the present invention.

15

X-18698

-5-

"Therapeutically effective amount" or "effective amount" means the amount of the compound of Formula I, or pharmaceutically acceptable salt thereof, of the present invention or pharmaceutical composition containing a compound of Formula I, or pharmaceutically acceptable salt thereof, of the present invention that will elicit the biological or medical response of or desired therapeutic effect on a tissue, system, animal, mammal or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician.

The terms "treatment," "treat," "treating," and the like, are meant to include slowing or reversing the progression of a disorder. These terms also include alleviating, ameliorating, attenuating, eliminating, or reducing one or more symptoms of a disorder or condition, even if the disorder or condition is not actually eliminated and even if progression of the disorder or condition is not itself slowed or reversed.

Under standard nomenclature used throughout this disclosure, the terminal portion of the designated side chain is described first, followed by the adjacent functionality toward the point of attachment. For example, a methylsulfonyl substituent is equivalent to $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-}$.

The compounds of the present invention are capable of reaction, for example, with a number of inorganic and organic acids to form pharmaceutically acceptable acid addition salts. Such pharmaceutically acceptable salts and common methodology for preparing them are well known in the art. *See, e.g.,* P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 66, No. 1, January 1977.

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

X-18698

-6-

The compound actually administered will be determined by a physician under the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound or compounds administered, the age, weight, and response of the individual patient, and the severity of the patient's symptoms. Dosages
5 per day normally fall within the range of about 0.1 to about 10 mg/kg of body weight. In some instances dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed.

The compounds of Formula I, or salts thereof, may be prepared by a variety of procedures known in the art, as well as those described in the Scheme, Preparations, and
10 Examples below. The specific synthetic steps for each of the routes described may be combined in different ways to prepare compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

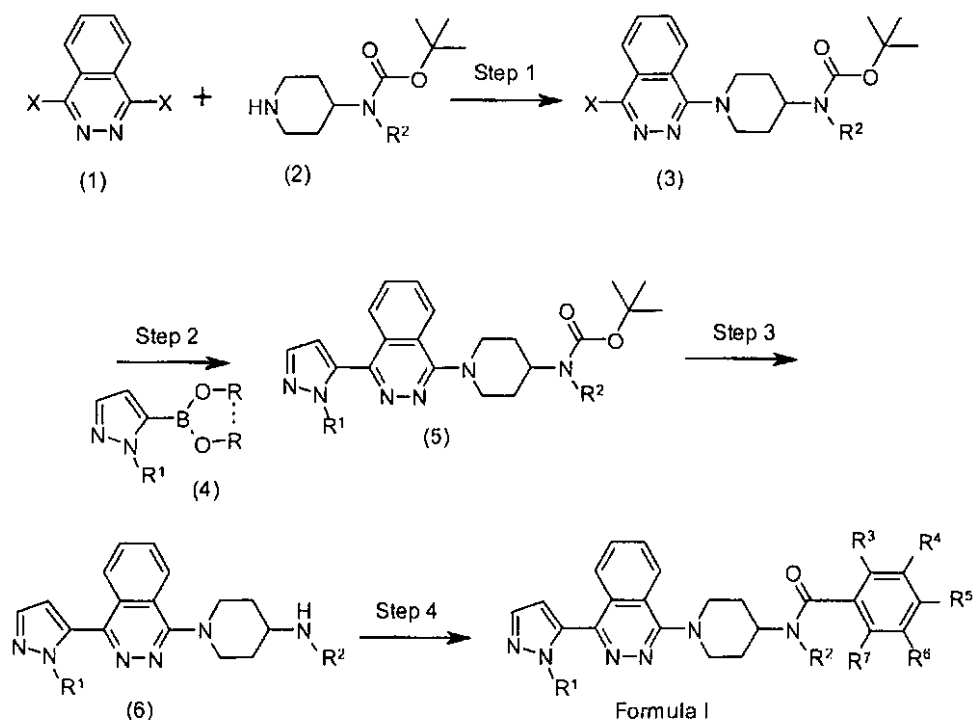
The substituents, unless otherwise indicated, are as previously defined. The reagents and starting materials are generally readily available to one of ordinary skill in
15 the art. Others may be made by standard techniques of organic and heterocyclic chemistry, techniques which are analogous to the syntheses of known structurally similar compounds, and the procedures described in the Preparations and Examples which follow including any novel procedures. The naming of the following Preparations and Examples is done using the Struct=Name naming feature in ChemDraw® Ultra 10.0.

20 As used herein, the following terms have the meanings indicated: "Et₂O" refers to diethyl ether; "DMF" refers to dimethylformamide; "DMSO" refers to dimethylsulfoxide; "DMAC" refers to *N,N*-dimethylacetamide; "NMP" refers to *N*-methylpyrrolidine; "MeOH" refers to methanol; "boc" or "t-boc" refers to *tert*-butoxycarbonyl; and "IC₅₀" refers to the concentration of an agent that produces 50% of the maximal inhibitory
25 response possible for that agent.

X-18698

-7-

Scheme



A compound of Formula I can be prepared in accordance with reactions as depicted in the Scheme.

In Step 1, a dihalo substituted phthalazine (1) ($X = \text{Cl}$ or Br) is reacted with a 4-amino boc protected piperidine (2) in a nucleophilic aromatic substitution ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) to provide a halo piperidyl phthalazine of formula (3). The reaction proceeds in a dipolar aprotic solvent such as DMF, DMAC, or NMP, in the presence of an organic or inorganic base. Preferably, the reaction takes place in NMP, in the presence of potassium carbonate, at a temperature of 50 - 140 °C.

In Step 2, a halo piperidyl phthalazine of formula (3) undergoes a Suzuki cross-coupling reaction with a pyrazole boronic ester or acid (4). For example, a halo piperidyl phthalazine (3) is combined with 1-methyl-1*H*-pyrazole-5-boronic acid pinacol ester in the presence of a palladium catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium and

X-18698

-8-

an inorganic base, such as sodium bicarbonate. The reaction proceeds in a solvent mixture of toluene/ethanol/water to give the pyrazolyl phthalazine of formula (5).

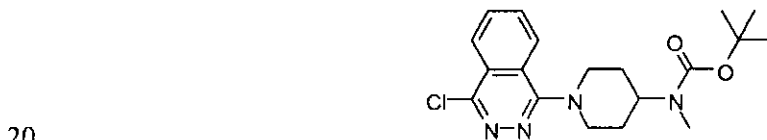
Step 3, is a simple boc deprotection accomplished under acidic conditions such as HCl in diethyl ether or dioxane to give the aminopiperidinyl phthalazine of formula (6).

- 5 Methods for introducing and removing nitrogen and oxygen protecting groups are well known in the art (see, e.g., Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons, New York, (1999)).

- In Step 4, the aminopiperidinyl phthalazine of formula (6) is acylated to give the piperidinyl amide of Formula I. In one method, the amine is reacted with an
10 appropriately substituted benzoyl chloride in an inert solvent, such as dichloromethane, in the presence of an organic base such as triethylamine or diisopropylethylamine. Alternatively, the amide is formed using an appropriately substituted benzoic acid. An active ester is formed using pentafluorophenyl diphenylphosphinate followed by reaction with the amine. The reaction proceeds in a solvent mixture of DMF/DMSO at a
15 temperature of about -10 to 100 °C in the presence of an organic base, such as triethylamine or diisopropylethylamine.

Preparation 1

tert-Butyl 1-(4-chlorophthalazin-1-yl)piperidin-4-yl(methyl)carbamate



- Heat a mixture of potassium carbonate (21.23 g, 153.6 mmol), 1,4-dichlorophthalazine (26 g, 128 mmol) and methyl-piperidin-4-yl carbamic acid *tert*-butyl ester (30.01 g, 134.4 mmol) in *N*-methylpyrrolidine (200 mL) at 80 °C overnight. Pour the reaction mixture into water, extract with dichloromethane, dry over Na₂SO₄, and
25 concentrate under reduced pressure. Add diethylether and filter off the resulting solid (4-chlorophthalazin-1-ol from starting material impurity). Concentrate the filtrate. Purify the resulting residue by flash silica gel chromatography (hexane : ethyl acetate = 2 : 1) to

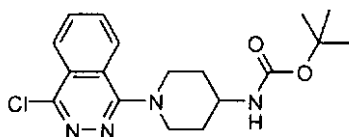
X-18698

-9-

provide the title compound as a white solid (17.66 g, 37%). ES/MS m/z (^{37}Cl) 377.0 (M+1).

Preparation 2

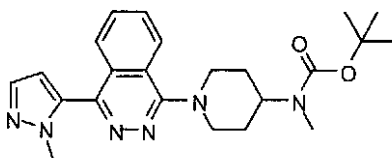
5 *tert*-Butyl 1-(4-chlorophthalazin-1-yl)piperidin-4-ylcarbamate



Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Preparation 1, using piperidin-4-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester. Cool the reaction mixture and pour into water (500 mL). Extract with ethyl acetate, wash with water, dry
10 over Na_2SO_4 , and remove the solvents under reduced pressure to provide the title compound as a yellow solid (36 g, 97%). ES/MS m/z 363.0 (M+1).

Preparation 3

15 *tert*-Butyl methyl(1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)carbamate



Place sodium carbonate (3.82 g, 36.09 mmol), *tert*-butyl 1-(4-chlorophthalazin-1-yl) piperidin-4-yl(methyl)carbamate (6.8 g, 18.04 mmol) and 1-methyl-1*H*-pyrazole-5-boronic acid pinacol ester (5.63 g, 27.1 mmol) in a flask with a mixture of toluene (50
20 mL), ethanol (17 mL), and water (17 mL). Degas the mixture for 10 min with nitrogen gas. Add tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.4 g, 0.35 mmol) and heat the mixture at 74 °C overnight. Cool the mixture to ambient temperature and dilute with dichloromethane. Wash the organic portion with brine, dry over Na_2SO_4 , and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash silica gel chromatography

X-18698

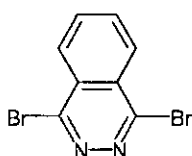
-10-

(hexane : ethyl acetate : 2 M NH₃ in MeOH = 20 : 5 : 1) to provide the title compound as a yellow foam (5.33 g, 70%). ES/MS m/z 423.2 (M+1).

Alternate procedure to prepare *tert*-butyl methyl(1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)carbamate: Preparations 4 - 6

Preparation 4

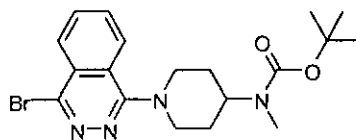
1,4-Dibromophthalazine



- 10 Charge a pressure tube with phosphorus pentabromide (24.5 g, 54.1 mmol) and 2,3-dihydro-phthalazine-1,4-dione (5.00 g, 30.8 mmol). Seal the tube and heat at 140 °C for 6-7 h. Allow to cool overnight. Carefully open the tube due to pressure. Chisel out the solid and pour into ice water. Allow to stir in ice water and collect the resulting solid by vacuum filtration. Dry in a vacuum oven to obtain the final product (8.31 g, 93%).
- 15 ES/MS (⁷⁹Br, ⁸¹Br) m/z 288.8 (M+). Ref.: *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 2708.

Preparation 5

***tert*-Butyl 1-(4-bromophthalazin-1-yl)piperidin-4-yl(methyl)carbamate**



- 20 Combine 1,4-dibromophthalazine (0.70 g, 2.38 mmol), *N*-methylpyrrolidone (7.0 mL), potassium carbonate (395 mg, 2.86 mmol), and methyl-piperidin-4-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester (532 mg, 2.38 mmol). Heat at 80 °C overnight. Cool and pour into water. Collect the solid and dry in a vacuum oven at ambient temperature overnight to obtain the final product (0.96 g, 95%). ES/MS m/z (⁸¹Br) 421.0 (M+1).

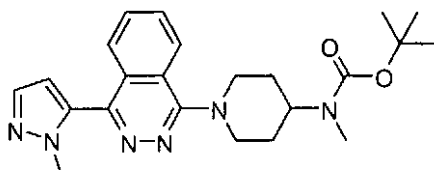
25

X-18698

-11-

Preparation 6

tert-Butyl methyl (1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)carbamate

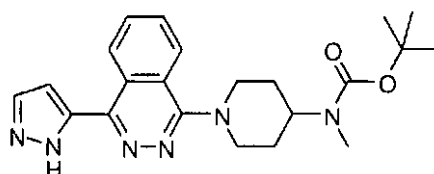


- 5 Charge a reaction tube with *tert*-butyl 1-(4-bromophthalazin-1-yl)piperidin-4-yl(methyl)carbamate (500 mg, 1.2 mmol), 1-methyl-1*H*-pyrazole-5-boronic acid pinacol ester (370 mg, 1.8 mmol), sodium carbonate (252 mg, 2.4 mmol), toluene (3.75 mL), ethanol (1.25 mL), and water (1.25 mL). Degas the reaction mixture with nitrogen for 10 min. Add tetrakis (triphenylphosphine) palladium (137.1 mg, 118.7 μ mol). Bubble
- 10 nitrogen through the reaction mixture for another 10 min. Cap the reaction vial and heat at 90 °C overnight. Cool the reaction and filter through a silica gel pad eluting with 5% MeOH : CH₂Cl₂. Concentrate the fractions under reduced pressure. Purify the resulting residue using silica gel chromatography (2% 2 N NH₃ in MeOH:CH₂Cl₂) to obtain the final product (345.6 mg, 69%). ES/MS *m/z* 423.2 (M+1).

15

Preparation 7

tert-Butyl 1-(4-(1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl(methyl)carbamate

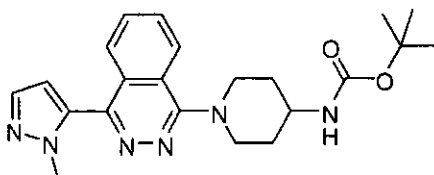


- Prepare the title compound by essentially following the procedure described in
- 20 Preparation 3, using *tert*-butyl 1-(4-chlorophthalazin-1-yl)piperidin-4-yl(methyl)carbamate and 1*H*-pyrazole-3-boronic acid pinacol ester to provide 580 mg, (67%). ES/MS *m/z* 409.2 (M+1).

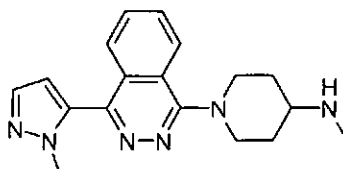
Preparation 8

X-18698

-12-

tert-Butyl 1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-ylcarbamate

Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Preparation 3, using *tert*-butyl 1-(4-chlorophthalazin-1-yl)piperidin-4-ylcarbamate to provide 5.92 g (94%). ES/MS m/z 308.8 (M^+).

Preparation 9*N*-methyl-1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-amine

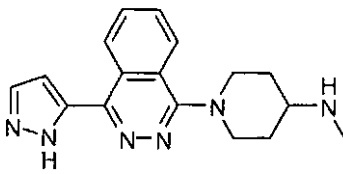
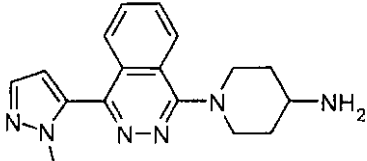
Dissolve *tert*-butyl methyl(1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)carbamate (7.77 g, 18.39 mmol) in dichloromethane (100 mL). Add an excess of 1 M hydrogen chloride in diethyl ether (20 mL, 80 mmol) to the solution and stir at ambient temperature for 2 h. Concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash silica gel chromatography (dichloromethane : 2 M NH_3 in MeOH = 10 : 1) to provide the title compound as a yellow foam (5.83 g, 98%). ES/MS m/z 323.2 ($M+1$).

Prepare the intermediates in the table below by essentially following the procedure described in Preparation 9, with the exception that the appropriate *t*-Boc protected amine is deprotected using 4 M HCl in dioxane.

Prep. No.	Chemical name	Structure	ES/MS m/z
-----------	---------------	-----------	-------------

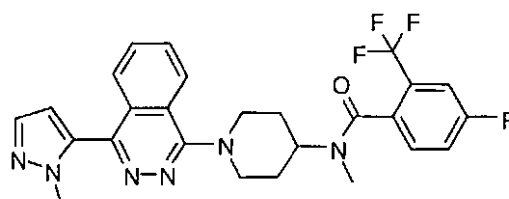
X-18698

-13-

10	1-(4-(1 <i>H</i> -Pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)- <i>N</i> -methylpiperidin-4-amine		309.2 (M ⁺)
11	1-(4-(1-Methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-amine		408.8 (M ⁺)

Example 1

4-Fluoro-*N*-methyl-*N*-(1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide



Treat a solution of *N*-methyl-1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-amine (2.8 g, 8.68 mmol) and triethylamine (3.36 mL, 26.1 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) with 4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride (2.14 mL, 10.42 mmol). Stir for 3 h at ambient temperature. Concentrate the reaction mixture under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash silica gel chromatography (hexane : ethyl acetate : 2 M NH₃ in MeOH = 20 : 5 : 1) to provide the free base as a yellow foam (3.83 g, 86%). ES/MS *m/z* 513.0 (M+1).

Example 1a

4-Fluoro-*N*-methyl-*N*-(1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide hydrochloride

X-18698

-14-

Dissolve 4-fluoro-*N*-methyl-*N*-(1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide (7.13 g, 13.91 mmol) in dichloromethane (100 mL) and add excess 1 N HCl in diethyl ether (30 mL, 30 mmol). Remove the solvents under reduced pressure to provide the title compound (7.05 g, 92%). ES/MS *m/z* 513.0 (*M*+1). NMR showed a 2:1 mixture of amide rotamers. Major rotamer; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.34 (m, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 6.72 (d, 1H, *J*=2Hz), 5.15 (br, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.89 (m, 2H). Minor rotamer; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.27 (m, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 6.70 (d, 1H, *J*=2Hz), 5.15 (br, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.62 (m 2H).

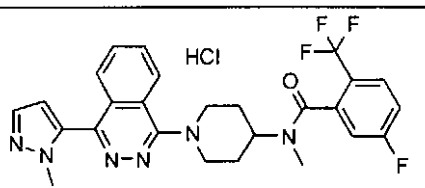
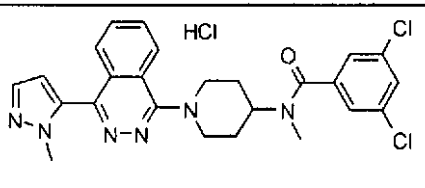
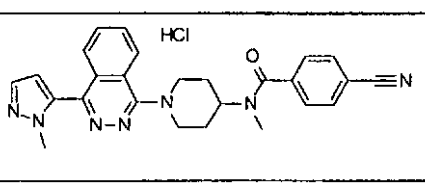
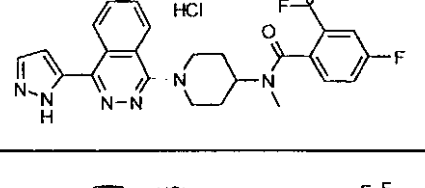
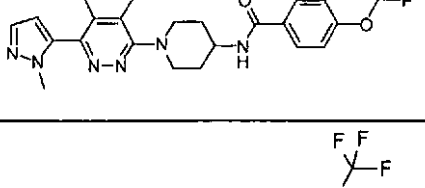
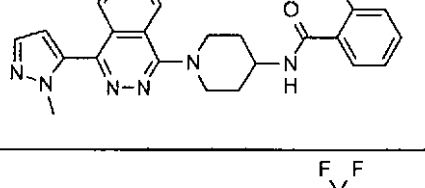
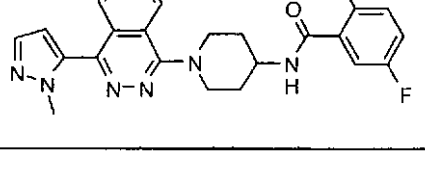
Prepare the amides in the table below by essentially following the procedures described in Example 1 and 1a, using the appropriate piperidinylphthalazine and substituted benzoyl chloride.

Ex. No.	Chemical name	Structure	ES/MS <i>m/z</i>
2	2-Fluoro- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-3-(trifluoromethyl)benzamide hydrochloride		513.0 (<i>M</i> +1)
3	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-4-(trifluoromethoxy)benzamide hydrochloride		511.0 (<i>M</i> +1)
4	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(trifluoromethoxy)benzamide hydrochloride		511.0 (<i>M</i> +1)

20

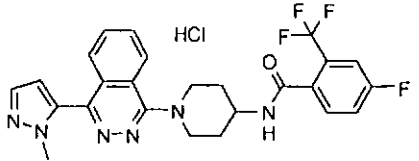
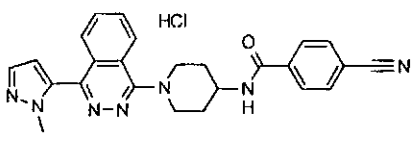
X-18698

-15-

5	5-Fluoro- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide hydrochloride		513.0 (M+1)
6	3,5-Dichloro- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)benzamide hydrochloride		(³⁵ Cl) 495.0 (M+1)
7	4-Cyano- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)benzamide hydrochloride		526.2 (M + 1)
8	<i>N</i> -(1-(4-(1 <i>H</i> -Pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-4-fluoro- <i>N</i> -methyl-2-(trifluoromethyl)benzamide hydrochloride		499.0 (M+1)
9	<i>N</i> -(1-(4-(1-Methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-4-(trifluoromethoxy)benzamide hydrochloride		497.0 (M+1)
10	<i>N</i> -(1-(4-(1-Methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(trifluoromethoxy)benzamide hydrochloride		497.0 (M+1)
11	5-Fluoro- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide hydrochloride		499.0 (M+1)

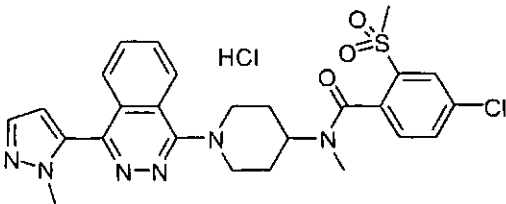
X-18698

-16-

12	4-Fluoro- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide hydrochloride		499.0 (M+1)
13	4-Cyano- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)benzamide hydrochloride		438.0 (M+1)

Example 14

4-Chloro-*N*-methyl-*N*-(1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)benzamide hydrochloride

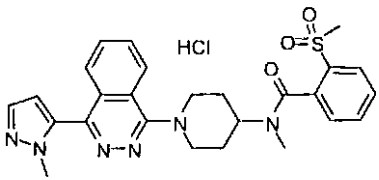
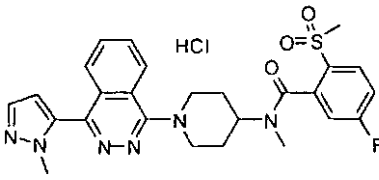
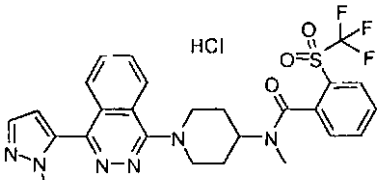
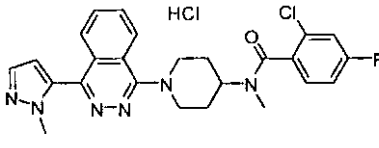
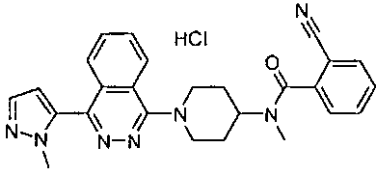
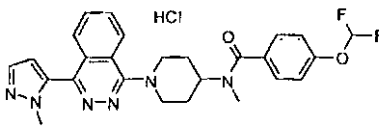


5

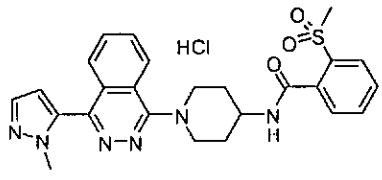
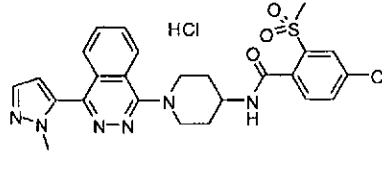
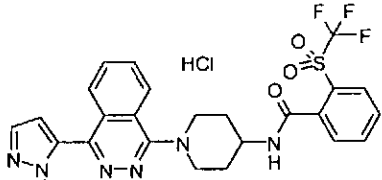
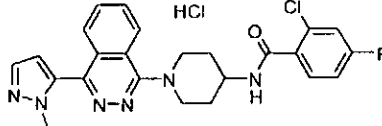
Dissolve *N*-methyl-1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-amine (100 mg, 0.31 mmol), 4-chloro-2-(methylsulfonyl)benzoic acid (87 mg, 0.37 mmol) and diisopropylethylamine (0.26 mL, 1.5 mmol) in DMF : DMSO= 4:1 (2 mL) at 60 °C. Cool to 0 °C and add pentafluorophenyl diphenylphosphinate (250 mg, 0.65 mmol) in DMF : DMSO = 1:1 (1 mL) to the solution. Stir the mixture at 60 °C overnight. Cool the reaction mixture to ambient temperature and dilute with CH₂Cl₂, wash with brine, dry over Na₂SO₄, and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash silica gel chromatography (hexane : ethyl acetate : 2 M NH₃ in MeOH = 20 : 5 : 1) to provide the product. Add excess 1 N HCl in diethyl ether (1 mL, 10 mmol) to the isolated product and remove the solvent to provide the title compound (150 mg, 84%). ES/MS *m/z* 539.0 (M+1).

X-18698

Prepare the amides in the table below by essentially following the procedure described in Example 14, using the appropriate piperidinylphthalazine and substituted benzoic acid.

Ex. No.	Chemical name	Structure	ES/MS m/z
15	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)benzamide hydrochloride		505.0 (M+1)
16	5-Fluoro- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)benzamide hydrochloride		476.0 (M+1)
17	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(trifluoromethylsulfonyl)benzamide hydrochloride		559.0 (M+1)
18	2-Chloro-4-fluoro- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)benzamide hydrochloride		(³⁵ Cl) 479.0 (M+1)
19	2-Cyano- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)benzamide hydrochloride		452.0 (M+1)
20	4-(Difluoromethoxy)- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)benzamide hydrochloride		493.0 (M+1)

X-18698

21	<i>N</i> -(1-(4-(1-Methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)benzamide hydrochloride		491.0 (M+1)
22	4-Chloro- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)benzamide hydrochloride		(³⁵ Cl) 525.0 (M+1)
23	<i>N</i> -(1-(4-(1-Methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(trifluoromethylsulfonyl)benzamide hydrochloride		545.0 (M+1)
24	2-Chloro-4-fluoro- <i>N</i> -(1-(4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)benzamide hydrochloride		(³⁵ Cl) 465.0 (M+1)

Hedgehog has been implicated as a survival factor for the following cancers: basal cell carcinoma; upper gastro intestinal tract cancers (esophagus, stomach, pancreas, and biliary tract); prostate cancer; breast cancer; small cell lung cancer; non-small cell lung cancer; B-cell lymphoma; multiple myeloma; gastric cancer; ovarian cancer; colorectal cancer; liver cancer; melanoma; head and neck cancer; mesothelioma; soft tissue sarcomas; bone sarcomas; leukemia; testicular cancer; kidney cancer; and brain cancer.

Elements of the hedgehog pathway have been asserted to be potential drug targets for the treatment of cancers. A Daoy cell line established from medulloblastoma tumor (ATCC, HTB-186), is responsive to Hh ligands. When these cells are treated with exogenously added Shh-conditioned media, Hh signaling pathway is activated and results in an increased expression of *Gli1*. Cyclopamine, an alkaloid isolated from the corn lily *Veratrum californicum* is a weak hedgehog antagonist and has been shown to suppress the expression of *Gli1* in response to Shh stimulation. Recent observations suggest that

X-18698

-19-

cyclopamine inhibits the growth of cultured medulloblastoma cells and allografts. Using this Daoy cell model system, potent inhibitors of hedgehog signaling pathways can be identified. Since the compounds of the present invention are hedgehog antagonists, they are suitable for treating the aforementioned tumor types.

5

Determination of Biological Activity IC₅₀: Functional Assay for Measuring the Inhibition of *Gli1* in Daoy cells

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

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

The bDNA assay system utilizes the technology of branched-chain DNA to allow amplification of a target ribonucleic acid (transcript). The technology employs three types of synthetic hybrid short *Gli1*-specific cDNA probes that determine the specificity of the target transcript [capture extenders (CEs), label extenders (LEs), and blockers
30 (BLs)] that hybridize as a complex with the target transcripts to amplify the hybridization

X-18698

-20-

signal. The addition of a chemilumigenic substrate during the amplification step allows for detection using luminescence.

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

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

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

X-18698

-21-

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

Following the protocol described, the compounds exemplified herein display an IC_{50} of < 40 nM. For example, the compound of Example 1a has an IC_{50} of approximately 2.4 nM with a standard error of 0.5 (n=7, calculated as a geometric mean and geometric standard error) in the assay described above. These results provide evidence that the compounds of the present invention are potent hedgehog antagonists and, as such, are useful as anticancer agents.

15

CYP3A4 Inhibition Assay

Incubation samples are prepared by adding a human liver microsomal preparation to the test inhibitor (final concentrations 0.05 mg/mL protein, 10 μ M inhibitor in 100 mM NaPO₄, pH 7.4 buffer) and mixed. Samples are pre-incubated for approximately five minutes at 37 °C. Following the pre-incubation period, the reaction is initiated with the addition of a solution containing NADPH and midazolam, as the enzyme substrate, (final concentration 1 mM NADPH, 5 μ M midazolam). After addition of the NADPH solution, the samples are incubated for 3 minutes at approximately 37 °C. Following the incubation period, the reaction is quenched by the addition of 50 μ L of methanol (and an internal standard for chromatography) and the samples are mixed well. After quenching the reaction, the mixture is centrifuged at approximately 4000 rpm for 15 minutes at approximately 5°C and analyzed by LC/MS analysis.

Samples are analyzed using HPLC/MS with gradient elution on short conventional C18 columns (Loading Mobile Phase - 95/5 Milli-Q® H₂O/methanol (v/v) with 1% acetic acid. Mobile Phase B - 80/20 Milli-Q® H₂O/methanol (v/v) with 1% acetic acid. Mobile

30

X-18698

-22-

Phase C - 5/95 Milli-Q® H₂O/methanol (v/v) with 1% acetic acid. Rinsing Mobile Phase - 75/25 Milli-Q® H₂O/acetonitrile (v/v)).

The samples are injected into a Mass Spectral Analyzer for Selected Ion Monitoring (SIM) at a mass of 342.1 (1-OH-midazolam) and 346.1 (α -hydroxymidazolam-d4 internal standard) using TurboIon Spray under positive conditions. Data are reported as % inhibition of the formation of 1-OH-midazolam in the presence of an inhibitor concentration of 10 μ M.

Following the protocol described, Example 1a displays 13.5% CYP3A4 inhibition. Compounds, such as Example 1a, that demonstrate low reversible CYP3A4 inhibition potential have a reduced likelihood for negative interactions with other medications that could result in medication dosage changes or a need to stop medication in a patient. Thus, such compounds are desirable and have improved safety profiles.

In Vitro Mechanism-Based Inhibition of CYP3A

The compound of Example 1a is evaluated as a mechanism-based inhibitor of CYP3A with the goal of obtaining kinetic constants of k_{inact} and K_I for this interaction. (K_{inact} is the maximum rate constant of inactive enzyme complex formation. K_I is the concentration at half maximal inactivation). The compound is incubated with human liver microsomes (pool of human liver microsomes with high expression of CYP3A4 activity) in a two stage *in vitro* incubation: an inactivation reaction, which allows the inhibitor to inactivate the enzyme, and an activity assay, which assesses the remaining activity of the microsomal protein using 1'-hydroxylation of midazolam as the probe.

Inactivation reactions (100 μ L final volume) containing 100 mM sodium phosphate buffer (pH 7.4), 1 mM EDTA (ethylenediaminetetracetic acid), in the absence or presence of 1 mM NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced), with concentrations ranging from 0.75 μ M – 24 μ M of test compound are preincubated for 3 minutes at 37°C in triplicate. Inactivation reactions are initiated with the addition of the high CYP3A activity microsomal pool (CellzDirect, Austin TX, 0.5 mg/mL). At multiple time points (0, 2.5, 5, 10, and 30 minutes), 5 μ L aliquots of the inactivation reaction mixtures are withdrawn and diluted 1/20 into a prewarmed (37°C)

X-18698

-23-

CYP3A4 activity assay incubation system (95 μ L) containing 1 mM NADPH and midazolam (100 μ M). This activity assay mixture, at 0.025 mg/mL final protein concentration and 1/20 of the inhibitor concentration, is incubated (37°C) for an additional one minute prior to stopping the reaction with the addition of 50 μ L of MeOH.

- 5 Samples are mixed and denatured protein is removed by centrifugation at 4000 rpm for 10 minutes.

The formation of 1'-OH midazolam is analyzed by LC/MS/MS with a gradient elution on a Phenomenex Synergi 4 μ Hydro-RP column (Mobile Phase A - 95/5 Milli-Q® H₂O/methanol (v/v) with 5 mM ammonium acetate, Mobile Phase B - 5/95 Milli-Q® H₂O/methanol (v/v) with 5 mM ammonium acetate, Needle Wash Solvent A - 0.4% trifluoroacetic acid in 90/10 acetonitrile/Milli-Q® H₂O (v/v), Needle Wash Solvent B - 50/50 Milli-Q® H₂O/methanol (v/v)). The samples are injected into a Sciex API 4000 for Selected Reaction Monitoring at a mass of 342.0 (1-OH-midazolam) and 347.0 (α -hydroxymidazolam-d3 internal standard) using Turbolon Spray under positive conditions.

- 15 The loss of 1'-OH midazolam formation (CYP3A4 activity) in the microsomal incubations is plotted as the log percent remaining CYP3A4 activity as a function of preincubation time for each test compound concentration. Kinetic parameters for inactivation are determined using WinNonlin Professional to fit the following equations to the data:

20 Equation 1: $\text{percent inhibition}(t) = 100(t=0) * e^{(-\lambda t)}$

Where λ is defined as

Equation 2: $\lambda = (k_{\text{inact}} * I)/(K_I + I)$

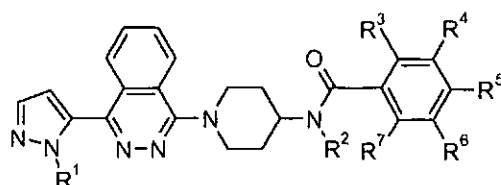
- The loss of activity for the compound of Example 1a, ranges from 11% - 22% and is not concentration dependent. Therefore, values for k_{inact} and K_I from equation 2 cannot be determined. Based on these data, the compound of Example 1a is not a mechanism based inhibitor of CYP3A4. Compounds, such as Example 1a, that demonstrate low or no mechanism-based irreversible CYP3A4 inhibition potential have a reduced likelihood for negative interactions with other medications that could result in medication dosage changes or a need to stop medication in a patient. Thus, such compounds are desirable and have improved safety profiles.
- 25
- 30

X-18698

-24-

WE CLAIM:

1. A compound of the formula



wherein:

- 5 R¹ is hydrogen or methyl;
 R² is hydrogen or methyl; and
 R³, R⁴, R⁵, R⁶, or R⁷ are independently hydrogen, fluoro, chloro, cyano,
 trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, methylsulfonyl, or
 trifluoromethylsulfonyl, provided that at least three of R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are hydrogen;
 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound of Claim 1 wherein R¹ is methyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 15 3. The compound according to Claim 1 or 2 wherein R² is methyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound according to any one of Claims 1-3 wherein R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are independently hydrogen, fluoro, chloro, trifluoromethyl, or methylsulfonyl, or a
 20 pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound according to any one of Claims 1-4 wherein R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are independently hydrogen, fluoro, or trifluoromethyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 25 6. The compound according to any one of Claims 1-5 wherein R⁴, R⁶ and R⁷ are hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

X-18698

-25-

7. The compound according to any one of Claims 1-6 which is 4-fluoro-*N*-methyl-*N*-(1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound according to any one of Claims 1-7 which is 4-fluoro-*N*-methyl-*N*-(1-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phthalazin-1-yl)piperidin-4-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide hydrochloride.

10

9. A pharmaceutical composition comprising the compound according to any one of Claims 1-8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

10. A method of treating cancer selected from the group consisting of brain cancer, basal cell carcinoma, esophagus cancer, stomach cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, biliary tract cancer, prostate cancer, breast cancer, small-cell lung cancer, non-small cell lung cancer, B-cell lymphoma, multiple myeloma, ovarian cancer, colorectal cancer, liver cancer, kidney cancer, melanoma, head and neck cancer, mesothelioma, soft tissue sarcomas, bone sarcomas, leukemia, and testicular cancer in a mammal comprising administering to the mammal an effective amount of the compound according to any one of Claims 1-8.

11. The compound according to any one of Claims 1-8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in therapy.

12. The compound according to any one of Claims 1-8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/038568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 A61K31/502 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/002469 A1 (AMGEN INC [US]; AUSTIN RICHARD J [US]; KAIZERMAN JACOB [US]; LUCAS BRI) 31 December 2008 (2008-12-31) the whole document	1-12
A	WO 03/088970 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS MED [US]; BEACHY PHILIP A [US]; CHEN JAMES K [US];) 30 October 2003 (2003-10-30) the whole document	1-12
A	WO 2008/110611 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DAI MIAO [CN]; HE FENG [CN]; JAIN RISHI KUMAR [US];) 18 September 2008 (2008-09-18) the whole document	1-12
A,P	WO 2009/134574 A2 (LILLY CO ELI [US]; HIPSKIND PHILIP ARTHUR [US]; TAKAKUWA TAKAKO [US]) 5 November 2009 (2009-11-05) the whole document	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 July 2010

Date of mailing of the international search report

28/07/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/038568

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009002469	A1	31-12-2008	AU 2008269128 A1	31-12-2008
			CA 2690378 A1	31-12-2008
			EP 2170866 A1	07-04-2010
			US 2009048259 A1	19-02-2009
WO 03088970	A2	30-10-2003	AT 404200 T	15-08-2008
			AU 2003231032 A1	03-11-2003
			AU 2008229849 A1	30-10-2008
			CA 2483311 A1	30-10-2003
			EP 1496905 A2	19-01-2005
			EP 1997494 A2	03-12-2008
			JP 2005529876 T	06-10-2005
			US 2010069386 A1	18-03-2010
WO 2008110611	A1	18-09-2008	AR 065718 A1	24-06-2009
			AU 2008225766 A1	18-09-2008
			CA 2681162 A1	18-09-2008
			CL 7542008 A1	24-10-2008
			CN 101657430 A	24-02-2010
			CR 11016 A	06-10-2009
			EA 200901170 A1	30-04-2010
			EC SP099636 A	30-10-2009
			EP 2137162 A1	30-12-2009
			KR 20090121386 A	25-11-2009
			PE 01882009 A1	20-03-2009
			SM AP200900082 A	06-11-2009
			US 2010069368 A1	18-03-2010
WO 2009134574	A2	05-11-2009	NONE	

ANTAGONISTAS DE LA TRAYECTORIA HEDGEHOG DE FTALAZINA
DISUSTITUIDA

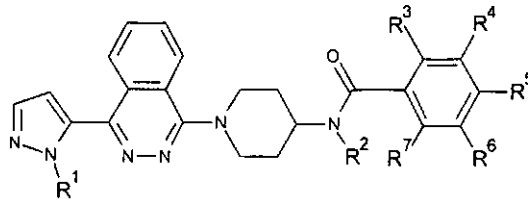
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a antagonistas de
la trayectoria Hedgehog y, más específicamente, a nuevas
ftalazinas 1,4-disustituidas y uso terapéutico de las mismas.
La trayectoria de señalización Hedgehog (Hh) juega un papel
importante en la formación de patrón embriónico y
10 mantenimiento del tejido en adultos dirigiendo la
diferenciación y proliferación celular. La familia de la
proteína Hedgehog (Hh), la cual incluye Hedgehog Sónica
(Shh), Hedgehog India (Ihh), y Hedgehog Desierto (Dhh) son
glicoproteínas secretadas que sufren modificaciones post-
15 traduccionales, incluyendo escisión autocatalítica y
acoplamiento de colesterol al péptido amino terminal para
formar el fragmento que posee actividad de señalización. Hh
enlaza a la proteína transmembrana de doce pasos Ptch (Ptch1
y Ptch2), aliviando la supresión mediada por Ptch de
20 Smoothened (Smo). La activación de Smo activa una serie de
eventos intracelulares que culminan en la estabilización de
los factores de transcripción Gli (Gli1, Gli2, y Gli3) y la
expresión de los genes dependientes de Gli que son
responsables de la proliferación celular, supervivencia
25 celular, angiogénesis e invasión.

La señalización de Hh recientemente ha atraído interés considerable en el descubrimiento que la activación aberrante de la señalización de Shh conduce a la formación de varios tumores, por ejemplo, cáncer pancreático, meduloblastoma, carcinoma de célula basal, cáncer de pulmón de células pequeñas, y cáncer de próstata. WO2005033288 describe ciertos compuestos de ftalazina 1,4-disustituida que se afirma son antagonistas de hedgehog. De manera similar, WO2009002469 describe ciertos compuestos de ftalazina 1,4-disustituida que se afirma son una opción de tratamiento para todos los tumores accionados por señalización de hedgehog inapropiada.

Aún existe una necesidad de inhibidores potentes de la trayectoria de hedgehog, particularmente aquellos que tienen perfiles de toxicología deseables. La presente invención proporciona nuevas ftalazinas 1,4-disustituidas que son antagonistas potentes de esta trayectoria. Los compuestos particulares de la presente invención proporcionan interacción fármaco-fármaco deseable y perfiles de seguridad relacionados con respecto al potencial de inhibición de CYP3A4 reversible y/o irreversible basado en el mecanismo.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I



5

Fórmula I

en donde, R^1 es hidrógeno o metilo; R^2 es hidrógeno o metilo; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , o R^7 son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, metilsulfonilo, o trifluorometilsulfonilo, siempre que al menos tres de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 sean hidrógeno; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

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

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer seleccionado del grupo que consiste de cáncer de cerebro, carcinoma de célula basal, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer del tracto biliar, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma de célula B, mieloma múltiple, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de riñón, melanoma, cáncer de cabeza

y cuello, mesotelioma, sarcomas de tejido blando, sarcomas de hueso, leucemia, y cáncer testicular en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente
5 aceptable.

Adicionalmente, esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia. Además, esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo
10 farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de cáncer. En particular, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de cerebro, carcinoma de célula basal, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de tracto biliar, cáncer de próstata,
15 cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma de célula B, mieloma múltiple, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de riñón, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, sarcomas de tejido blando, sarcomas de
20 hueso, leucemia, y cáncer testicular.

Esta invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; en terapia. Adicionalmente, esta invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal
25 del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de

un medicamento para el tratamiento de cáncer. En particular, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de cerebro, carcinoma de célula basal, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer del

5 tracto biliar, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma de célula B, mieloma múltiple, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de riñón, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma,

10 sarcomas de tejido blando, sarcomas de hueso, leucemia, y cáncer testicular.

Además, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como un

15 ingrediente activo para el tratamiento de cáncer seleccionado del grupo que consiste de cáncer de cerebro, carcinoma de célula basal, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer del tracto biliar, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de

20 células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma de célula B, mieloma múltiple, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de riñón, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, sarcomas de tejido blando, sarcomas de hueso, leucemia, y cáncer

25 testicular.

Los compuestos particulares de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, son aquellos en donde:

- (a) R^1 es metilo;
- (b) R^2 es metilo;
- 5 (c) R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , o R^7 son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, trifluorometilo, o metilsulfonilo;
- (d) R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , o R^7 son independientemente hidrógeno, fluoro, o trifluorometilo;
- 10 (e) al menos dos de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son independientemente fluoro, cloro, trifluorometilo, o metilsulfonilo, siempre que R^3 y R^7 no sean simultáneamente hidrógeno;
- 15 (f) al menos dos de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son independientemente fluoro o trifluorometilo, siempre que R^3 y R^7 no sean simultáneamente hidrógeno;
- (g) R^4 , R^6 y R^7 son hidrógeno;
- (h) R^3 y R^5 son independientemente fluoro, cloro, 20 trifluorometilo, o metilsulfonilo; y R^4 , R^6 y R^7 son hidrógeno;
- (i) R^3 y R^5 son independientemente fluoro o trifluorometilo; y R^4 , R^6 y R^7 son hidrógeno;
- (j) R^1 es metilo; y R^2 es metilo;
- 25 (k) R^1 es metilo; R^2 es metilo; y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , o

R^7 son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, trifluorometilo, o metilsulfonilo;

(l) R^1 es metilo; R^2 es metilo; y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , o R^7 son independientemente hidrógeno, fluoro, o trifluorometilo;

(m) R^1 es metilo; R^2 es metilo; y al menos dos de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son independientemente fluoro, cloro, trifluorometilo, o metilsulfonilo, siempre que R^3 y R^7 no sean simultáneamente hidrógeno;

(n) R^1 es metilo; R^2 es metilo; y al menos dos de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son independientemente fluoro o trifluorometilo, siempre que R^3 y R^7 no sean simultáneamente hidrógeno;

(o) R^1 es metilo; R^2 es metilo; y R^4 , R^6 y R^7 son hidrógeno;

(p) R^1 es metilo; R^2 es metilo; R^3 y R^5 son independientemente fluoro, cloro, trifluorometilo, o metilsulfonilo; y R^4 , R^6 y R^7 son hidrógeno; y

(q) R^1 es metilo; R^2 es metilo; R^3 y R^5 son independientemente fluoro o trifluorometilo; y R^4 , R^6 y R^7 son hidrógeno.

Como se utilizó anteriormente, y en toda la descripción de la invención, los siguientes términos, a menos

que se indique de otra forma, se deberán entender que tienen los siguientes significados:

Un "portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable" es un medio generalmente
5 aceptado en el arte para el suministro de agentes biológicamente activos a mamíferos, por ejemplo, humanos.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a las sales inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención.

10 "Cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" significa la cantidad del compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de la presente invención o composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente
15 aceptable, de la presente invención que producirá la respuesta biológica o médica de, o efecto terapéutico deseado en, un tejido, sistema, animal, mamífero o humano que está siendo buscado por el investigador, veterinario, doctor u otro médico clínico.

20 Los términos "tratamiento", "trata", "tratando", y similares, se propone que incluyan disminuir o invertir la progresión de un trastorno. Estos términos también incluyen aliviar, mejorar, atenuar, eliminar, o reducir uno o más síntomas de un trastorno o afección, aún si el trastorno o
25 afección no se elimina actualmente y aún si la progresión del

trastorno o afección no es disminuida o invertida por si sola.

Bajo la nomenclatura estándar usada en toda esta descripción, se describe primero la porción terminal de la
5 cadena lateral diseñada, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente metilsulfonilo es equivalente a $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-}$.

Los compuestos de la presente invención son capaces de reaccionar, por ejemplo, con un número de ácidos
10 inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Tales sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en el arte. Ver, por ejemplo, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND
15 USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts, "Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, Enero 1977.

Los compuestos de la presente invención son preferiblemente formulados como composiciones farmacéuticas
20 que usan un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable y son administrados por una variedad de rutas. Preferiblemente, tales composiciones son para administración oral o intravenosa. Tales composiciones farmacéuticas y procesos para prepararlas son bien conocidos
25 en el arte. Ver, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND

PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19^a ed., Mack Publishing Co., 1995).

El compuesto actualmente administrado será determinado por un médico bajo las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a ser tratada, la ruta de administración elegida, el compuesto o compuestos actuales administrados, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la severidad de los síntomas del paciente. Las dosificaciones por día normalmente caerán dentro del intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. En algunos casos los niveles de dosificación por debajo del límite superior del intervalo antedicho pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores.

Los compuestos de Fórmula I, o sales de los mismos, se pueden preparar por una variedad de procedimientos conocidos en el arte, así como también aquellos descritos en el Esquema de reacción, Preparaciones, y Ejemplos posteriores. Las etapas sintéticas específicas para cada una de las rutas descritas se pueden combinar en diferentes formas para preparar los compuestos de Fórmula I, o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los sustituyentes, a menos que se indiquen de otra forma, son como se definieron previamente. Los reactivos y materiales de partida son generalmente fácilmente disponibles

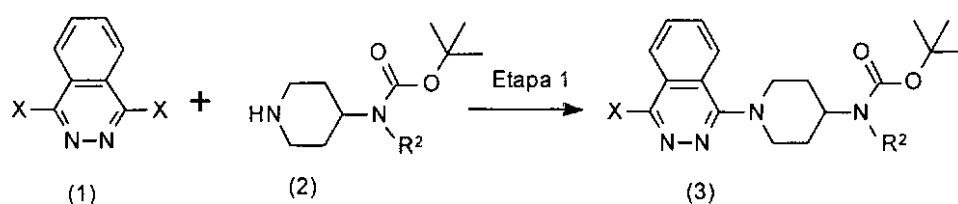
para uno de experiencia ordinaria en el arte. Se pueden hacer otros por técnicas estándar de química orgánica y heterocíclica, técnicas las cuales son análogas a las síntesis de compuestos estructuralmente similares conocidos, y los procedimientos descritos en las Preparaciones y Ejemplos los cuales siguen incluyendo cualquiera de los procedimientos nuevos. El nombramiento de las siguientes Preparaciones y Ejemplos se hace usando la característica de nombramiento Struct=Name en ChemDraw® Ultra 10.0.

10 Como se usa en la presente, los siguientes términos tienen los significados indicados: "Et₂O" se refiere a éter dietílico; "DMF" se refiere a dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "DMAC" se refiere a *N,N*-dimetilacetamida; "NMP" se refiere a *N*-metilpirrolidina; 15 "MeOH" se refiere a metanol; "boc" o "t-boc" se refiere a *tert*-butoxicarbonilo; e "IC₅₀" se refiere a la concentración de un agente que produce 50% de la respuesta inhibitoria máxima posible para este agente.

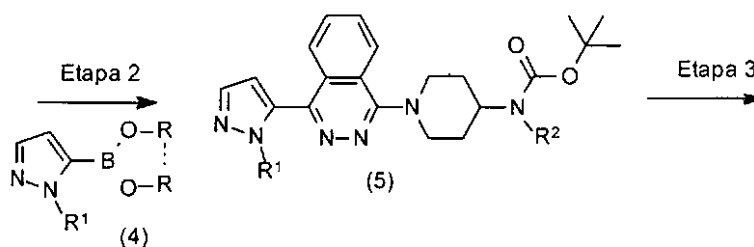
20

25

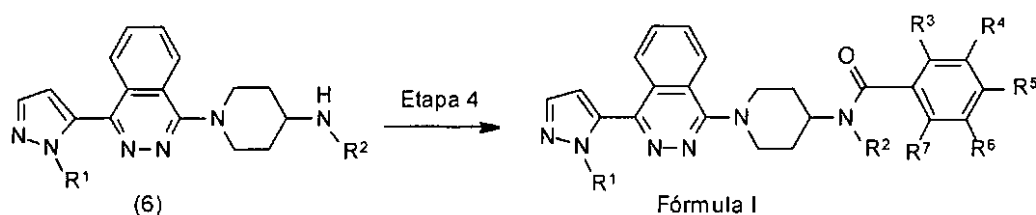
Esquema de Reacción



5



10



Fórmula I

Un compuesto de Fórmula I se puede preparar de conformidad con las reacciones representadas en el Esquema de reacción.

En la Etapa 1, una ftalazina dihalo sustituida (1) (X = Cl o Br) se hace reaccionar con una piperidina 4-amino boc protegida (2) en una sustitución aromática nucleofílica (SNAr) para proporcionar una halo piperidil ftalazina de fórmula (3). La reacción procede en un solvente aprótico dipolar tal como DMF, DMAC, o NMP, en la presencia de una base orgánica o inorgánica. Preferiblemente, la reacción toma lugar en NMP, en la presencia de carbonato de potasio, a una temperatura de 50-140°C.

En la Etapa 2, una halo piperidil ftalazina de fórmula (3) sufre una reacción de acoplamiento Suzuki con un ácido o éster pirazol borónico (4). Por ejemplo, una halo piperidil ftalazina (3) se combina con éster pinacol del ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-borónico en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio y una base inorgánica, tal como bicarbonato de sodio. La reacción procede en una mezcla de solventes de tolueno/etanol/agua para producir la pirazolil ftalazina de fórmula (5).

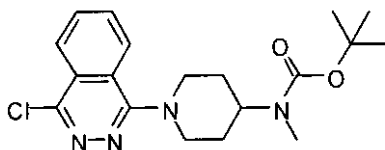
La Etapa 3, es una desprotección boc simple realizada bajo condiciones ácidas tal como HCl en éter dietílico o dioxano para producir la aminopiperidinil ftalazina de fórmula (6). Los métodos para introducir y remover grupos protectores de nitrógeno y oxígeno son bien conocidos en el arte (ver, por ejemplo, Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley and Sons, New York, (1999)).

En la Etapa 4, la aminopiperidinil ftalazina de fórmula (6) es acilada para producir la piperidinil amida de Fórmula I. En un método, la amina se hace reaccionar con un cloruro de benzoilo apropiadamente sustituido en un solvente inerte, tal como diclorometano, en la presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Alternativamente, la amida se forma usando un ácido benzoico

apropiadamente sustituido. Se forma un éster activo usando fosfinato de pentafluorofenil difenilo seguido por reacción con la amina. La reacción procede en una mezcla de solventes de DMF/DMSO a una temperatura de aproximadamente -10 a 100°C en la presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

Preparación 1

1- (4-Cloroftalazin-1-il)piperidin-4-il(metil)carbamato de
terc-butilo

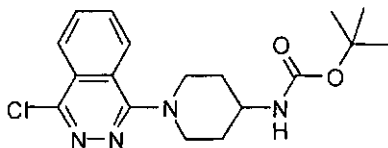


Se calienta una mezcla de carbonato de potasio (21.23 g, 153.6 mmol), 1,4-dicloroftalazina (26 g, 128 mmol) y éster terc-butílico del ácido metil-piperidin-4-il carbámico (30.01 g, 134.4 mmol) en *N*-metilpirrolidina (200 ml) a 80°C durante la noche. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae con diclorometano, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. Se agrega éter dietílico y se filtra el sólido resultante (4-cloroftalazin-1-ol de impureza de material de partida). Se concentra el filtrado. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en gel de sílice instantánea (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco

(17.66 g, 37%). ES/MS m/z (^{37}Cl) 377.0 (M+1).

Preparación 2

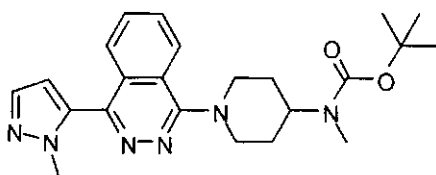
1-(4-Cloroftalazin-1-il)piperidin-4-ilcarbamato de terc-
butilo



El compuesto del título se prepara siguiendo
esencialmente el procedimiento descrito en la Preparación 1,
usando éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-
carbámico. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte en
agua (500 ml). Se extrae con acetato de etilo, se lava con
agua, se seca sobre Na_2SO_4 , y se remueven los solventes bajo
presión reducida para proporcionar el compuesto del título
como un sólido amarillo (36 g, 97%). ES/MS m/z 363.0 (M+1).

Preparación 3

(1-(4-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-
il)carbamato de terc-butil metilo



Se coloca carbonato de sodio (3.82 g, 36.09 mmol),
1-(4-cloroftalazin-1-il)piperidin-4-il(metil)carbamato de

3A

terc-butilo (6.8 g, 18.04 mmol) y pinacol éster de ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-borónico (5.63 g, 27.1 mmol) en un matraz con una mezcla de tolueno (50 ml), etanol (17 ml), y agua (17 ml). La mezcla se desgasifica por 10 min con gas nitrógeno.

5 Se agrega tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.4 g, 0.35 mmol) y se calienta la mezcla a 74°C durante la noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano. Se lava la porción orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. Se

10 purifica el residuo resultante por cromatografía en gel de sílice instantánea (hexano : acetato de etilo : NH₃ 2 M en MeOH = 20 : 5: 1) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (5.33 g, 70%). ES/MS m/z 423.2 (M+1).

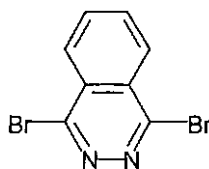
15

Procedimiento alternativo para preparar (1-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butil metilo: Preparaciones 4 - 6

20

Preparación 4

1,4-Dibromoftalazina



25

Se carga un tubo de presión con pentabromuro de

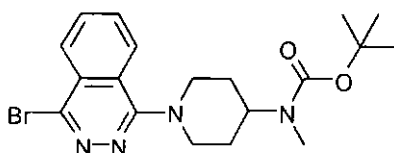
fósforo (24.5 g, 54.1 mmol) y 2,3-dihidro-ftalazin-1,4-diona (5.00 g, 30.8 mmol). El tubo se sella y se calienta a 140°C por 6-7 h. Se deja enfriar durante la noche. El tubo se abre cuidadosamente debido a la presión. El sólido se esculpe y se vierte en agua con hielo. Se deja agitar en agua con hielo y se colecta el sólido resultante por filtración en vacío. Se seca en horno a vacío para obtener el producto final (8.31 g, 93%). ES/MS (^{79}Br , ^{81}Br) m/z 288.8 (M+). Ref.: *Can. J. Chem.* 1965, 43, 2708.

10

Preparación 5

1-(4-Bromoftalazin-1-il)piperidin-4-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

15



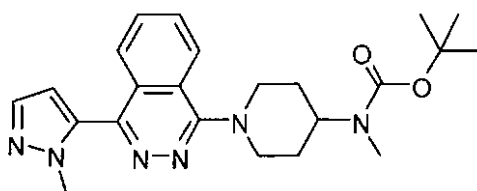
20

Se combina 1,4-dibromoftalazina (0.70 g, 2.38 mmol), *N*-metilpirrolidona (7.0 ml), carbonato de potasio (395 mg, 2.86 mmol), y éster *terc*-butílico del ácido metilpiperidin-4-il-carbámico (532 mg, 2.38 mmol). Se calienta a 80°C durante la noche. Se enfría y se vierte en agua. El sólido se colecta y se seca en un horno a vacío a temperatura ambiente durante la noche para obtener el producto final (0.96 g, 95%). ES/MS m/z (^{81}Br) 421.0 (M+1).

25

Preparación 6

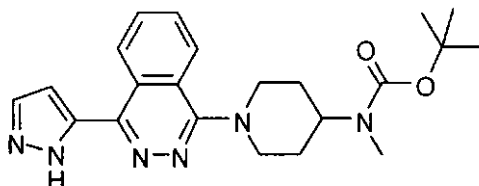
(1-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butil metilo



Se carga un tubo de reacción con 1-(4-bromoftalazin-1-il)piperidin-4-il(metil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1.2 mmol), pinacol éster del ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-borónico (370 mg, 1.8 mmol), carbonato de sodio (252 mg, 2.4 mmol), tolueno (3.75 ml), etanol (1.25 ml), y agua (1.25 ml). La mezcla de reacción se desgasifica con nitrógeno por 10 min. Se agrega tetraquis(trifenilfosfina)paladio (137.1 mg, 118.7 μ mol). Se burbujea nitrógeno a través de la mezcla de reacción por otros 10 minutos. El vial de reacción se tapa y se calienta a 90°C durante la noche. La reacción se enfría y se filtra a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo con 5% MeOH : CH₂Cl₂. Las fracciones se concentran bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica usando cromatografía en gel de sílice (2% NH₃ 2N en MeOH:CH₂Cl₂) para obtener el producto final (345.6 mg, 69%). ES/MS *m/z* 423.2 (M+1).

Preparación 7

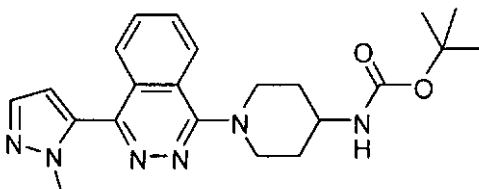
1-(4-(1H-Pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il(metil)carbamato de *terc*-butilo



El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en la Preparación 3, usando 1-(4-clorofthalazin-1-il)piperidin-4-il(metil)carbamato de *terc*-butilo y pinacol éster del ácido 1*H*-pirazol-3-borónico para proporcionar 580 mg, (67%). ES/MS m/z 409.2 (M+1).

Preparación 8

1-(4-(1-Metil-1*H*-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo



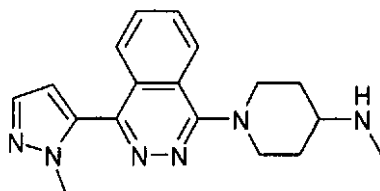
El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en la Preparación 3, usando 1-(4-clorofthalazin-1-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo para proporcionar 5.92 g (94%). ES/MS m/z 308.8

(M⁺) .

Preparación 9

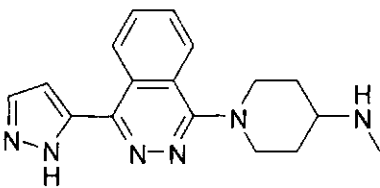
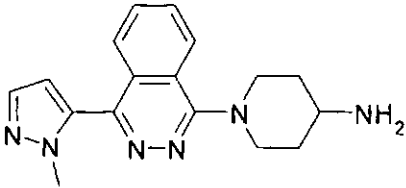
N-Metil-1-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)ftalazin-1-

il)piperidin-4-amina



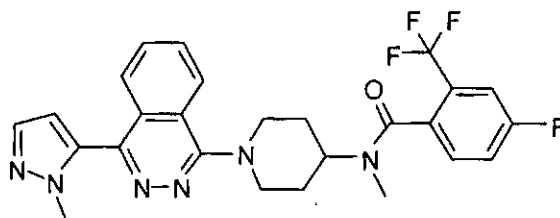
Se disuelve (1-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butil metilo (7.77 g, 18.39 mmol) en diclorometano (100 ml). Se agrega un exceso de cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico (20 ml, 80 mmol) a la solución y se agita a temperatura ambiente por 2 h. Se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en gel de sílice instantánea (diclorometano : NH₃ 2 M en MeOH = 10 : 1) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (5.83 g, 98%). ES/MS *m/z* 323.2 (M+1).

Los intermediarios en la tabla posterior se preparan siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en la Preparación 9, con la excepción que la amina t-Boc protegida es desprotegida usando HCl 4 M en dioxano.

Prep. No.	Nombre químico	Estructura	ES/MS m/z
10	1-(4-(1H-Pirazol-5-il)ftalazin-1-il)-N-metilpiperidin-4-amina		309.2 (M ⁺)
11	1-(4-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-amina		408.8 (M ⁺)

Ejemplo 1

4-Fluoro-N-metil-N-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)benzamida



Se trata una solución de N-metil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-amina (2.8 g, 8.68 mmol) y trietilamina (3.36 ml, 26.1 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) con cloruro de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoilo (2.14 ml, 10.42 mmol). Se agita por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice instantánea (hexano : acetato de etilo : NH₃ 2M en MeOH

= 20 : 5 : 1) para proporcionar la base libre como una espuma amarilla (3.83 g, 86%). ES/MS m/z 513.0 (M+1).

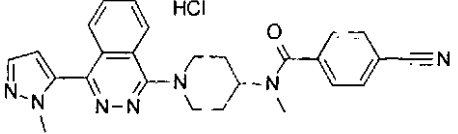
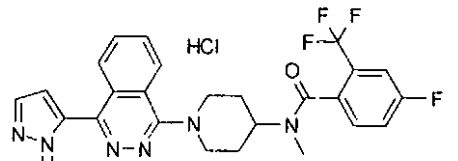
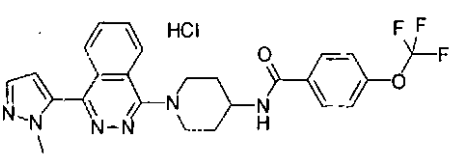
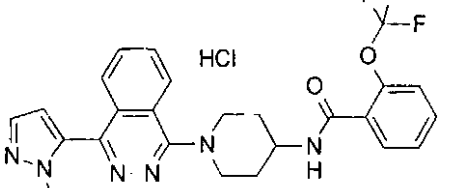
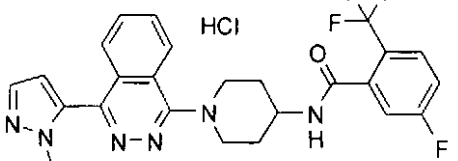
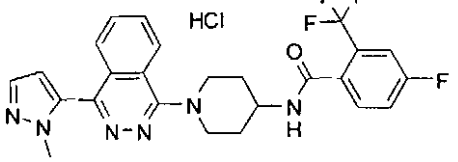
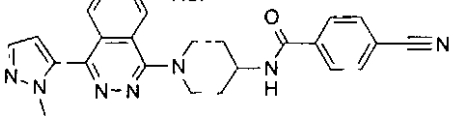
Ejemplo 1a

5 Clorhidrato de 4-fluoro-*N*-metil-*N*-(1-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)benzamida

Se disuelve 4-fluoro-*N*-metil-*N*-(1-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)benzamida (7.13 g, 13.91 mmol) en diclorometano (100 ml) y se agrega exceso de HCl 1N en éter dietílico (30 ml, 30 mmol). Los solventes se remueven bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7.05 g, 92%). ES/MS m/z 513.0 (M+1). La NMR muestra una
15 mezcla 2:1 de rotámeros de amida. Rotámero mayor; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.34 (m, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 6.72 (d, 1H, J=2Hz), 5.15 (br, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.89 (m, 2H).
20 Rotámero menor; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.27 (m, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 6.70 (d, 1H, J=2Hz), 5.15 (br, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.62 (m, 2H).

Las amidas en la tabla posterior se preparan siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y 1a, usando la piperidinilftalazina y cloruro de benzoilo sustituido apropiados.

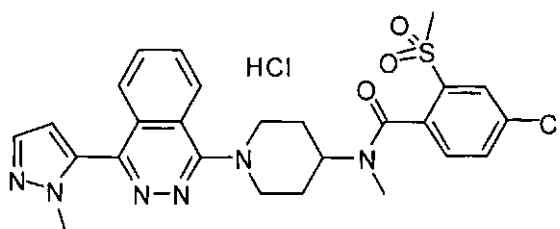
Ej. No.	Nombre químico	Estructura	ES/MS m/z
2	Clorhidrato de 2-fluoro-N-metil-N-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)benzamida		513.0 (M+1)
3	Clorhidrato de N-metil-N-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida		511.0 (M+1)
4	Clorhidrato de N-metil-N-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(trifluorometoxi)benzamida		511.0 (M+1)
5	Clorhidrato de 5-fluoro-N-metil-N-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)benzamida		513.0 (M+1)
6	Clorhidrato de 3,5-dicloro-N-metil-N-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)benzamida		(³⁵ Cl) 495.0 (M+1)

	7	Clorhidrato de 4-ciano- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(1-(4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)benzamida		526.2 (M + 1)
5	8	Clorhidrato de <i>N</i> -(1-(4-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-4-fluoro- <i>N</i> -metil-2-(trifluorometil)benzamida		499.0 (M+1)
10	9	Clorhidrato de <i>N</i> -(1-(4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida		497.0 (M+1)
15	10	Clorhidrato de <i>N</i> -(1-(4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(trifluorometoxi)benzamida		497.0 (M+1)
	11	Clorhidrato de 5-fluoro- <i>N</i> -(1-(4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)benzamida		499.0 (M+1)
20	12	Clorhidrato de 4-fluoro- <i>N</i> -(1-(4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)benzamida		499.0 (M+1)
25	13	Clorhidrato de 4-ciano- <i>N</i> -(1-(4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)benzamida		438.0 (M+1)

Ejemplo 14

Clorhidrato de 4-cloro-*N*-metil-*N*-(1-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(metilsulfonil)benzamida

5



Se disuelven *N*-metil-1-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-amina (100 mg, 0.31 mmol), ácido 4-cloro-2-(metilsulfonil)benzoico (87 mg, 0.37 mmol) y diisopropiletilamina (0.26 ml, 1.5 mmol) en DMF : DMSO = 4:1 (2 ml) a 60°C. Se enfría a 0°C y se agrega a la solución difenilfosfinato de pentafluorofenilo (250 mg, 0.65 mmol) en DMF : DMSO = 1:1 (1 ml). La mezcla se agita a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con CH₂Cl₂, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. Purifica el residuo resultante por cromatografía en gel de sílice instantánea (hexano : acetato de etilo : NH₃ 2 M en MeOH = 20 : 5 : 1) para proporcionar el producto. Se agrega exceso de HCl 1 N en éter dietílico (1 ml, 10 mmol) al producto aislado y el solvente se remueve para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 84%). ES/MS *m/z* 539.0 (*M*+1).

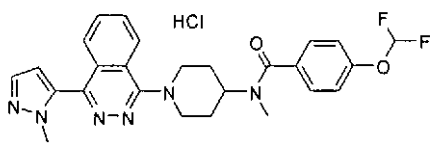
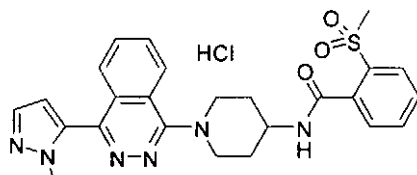
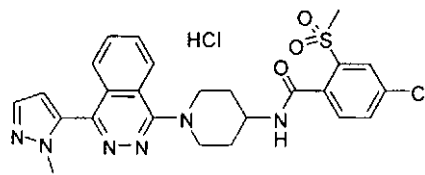
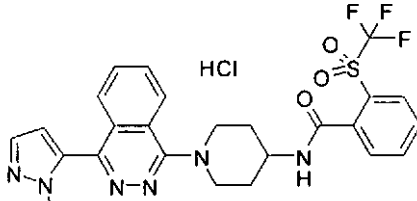
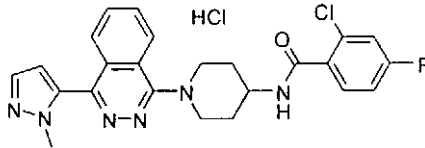
25

Las amidas en la tabla posterior se preparan

10

15

25

20	Clorhidrato de 4-(difluorometoxi)-N-metil-N-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)benzamida		493.0 (M+1)
21	Clorhidrato de N-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(metilsulfonil)benzamida		491.0 (M+1)
22	Clorhidrato de 4-cloro-N-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(metilsulfonil)benzamida		³⁵ Cl 525.0 (M+1)
23	Clorhidrato de N-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(trifluorometilsulfonil)benzamida		545.0 (M+1)
24	Clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-N-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)benzamida		³⁵ Cl 465.0 (M+1)

Hedgehog se ha implicado como un factor de supervivencia para los siguientes cánceres: carcinoma de célula basal; cánceres del tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago, páncreas, y tracto biliar); cáncer de próstata; cáncer de mama; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de pulmón de células no pequeñas; linfoma de célula B; mieloma múltiple; cáncer gástrico; cáncer de

ovarios; cáncer colorrectal; cáncer de hígado; melanoma; cáncer de cabeza y cuello; mesotelioma; sarcomas de tejido blando; sarcomas de hueso; leucemia; cáncer testicular; cáncer de riñón; y cáncer de cerebro.

5 Se ha afirmado que los elementos de la trayectoria de hedgehog son objetivos potenciales del fármaco para el tratamiento de cánceres. Una línea celular Daoy establecida de tumor de meduloblastoma (ATCC, HTB-186), es respondedora a ligandos Hh. Cuando estas células son tratadas con medios
10 acondicionados con Shh agregado exógenamente, la trayectoria de señalización de Hh se activa y resulta en una expresión incrementada de *Gli1*. Ciclopamina, un alcaloide aislado del lirio del maíz *Veratrum californicum* es un antagonista de hedgehog débil y se ha mostrado que suprime la expresión de
15 *Gli1* en respuesta a la estimulación de Shh. Recientes observaciones sugieren que la ciclopamina inhibe el crecimiento de aloinjertos y células de meduloblastoma cultivadas. Usando este sistema de modelo de célula Daoy, se pueden identificar potentes inhibidores de las trayectorias
20 de señalización de hedgehog. Puesto que los compuestos de la presente invención son antagonistas de hedgehog, son adecuados para el tratamiento de los tipos de tumor mencionados antes.

Determinación de la IC₅₀ de Actividad Biológica: Ensayo
Funcional para Medir la Inhibición de *Gli1* en Células Daoy

El siguiente protocolo de ensayo y resultados del mismo adicionalmente demuestran la utilidad y eficacia de los compuestos y métodos de la invención actual. Los ensayos funcionales proporcionan soporte de modo que los compuestos de la presente invención exhiben la capacidad de inhibir la señalización de Shh. Todos los ligandos, solventes, y reactivos empleados en el siguiente ensayo están fácilmente disponibles a partir de fuentes comerciales o se pueden preparar fácilmente por un experto en el arte.

La actividad biológica se determina usando un ensayo funcional en células de cáncer neuronal Daoy y mide los niveles de ácido ribonucleico *Gli1* vía un sistema de ensayo de ADNb (ácido desoxirribonucleico ramificado) (Panomics, Inc., Fremont, CA). *Gli* originalmente se descubrió en una línea celular de Glioblastoma y codifica una proteína de veta de zinc que se activa por señalización de Shh. La respuesta máxima se obtiene induciendo la transcripción de *Gli1* en las células Daoy con medio acondicionado (células de riñón embriónico humano HEK-293 que expresan establemente Shh recombinante) por 24 horas y luego se mide la cantidad del transcripto *Gli1* estimulado. La respuesta mínima es la cantidad de transcripto *Gli1* inhibida con un compuesto de control en células Daoy que se han estimulado con medios

acondicionados (células de riñón embriónico humano HEK-293 que expresan establemente Shh recombinante) por 24 horas.

El sistema de ensayo de ADNb utiliza la tecnología de ADN de cadena ramificada para permitir la amplificación de un ácido ribonucleico objetivo (transcripto). La tecnología emplea tres tipos de sondas de ADNc específico de *Gli1*, corto, híbrido, sintético que determinan la especificidad del transcripto objetivo [extensores de captura (CEs), extensores de etiqueta (LEs), y bloqueadores (BLs)] que se hibridan como un complejo con los transcriptos objetivo para amplificar la señal de hibridación. La adición de un sustrato quimiolumigénico durante la etapa de amplificación permite la detección usando luminiscencia.

Las células Daoy crecen a confluencia en matraces T225 de cultivo de tejido en medio de crecimiento Daoy que contiene Medio Esencial Mínimo (MEM) más 10% Suero Bovino Fetal (FBS) con aminoácidos no esenciales 0.1 mM y piruvato de sodio 1 mM. Las células se remueven de los matraces T225 usando tripsina/ácido etilendiamintetraacético (EDTA), se centrifugan, resuspenden en el medio, y luego se cuentan.

Las células Daoy luego se siembran a 50,000 células por cavidad en el medio de crecimiento en placas de cultivo de tejido claras de 96 cavidades Costar y se dejan incubar durante la noche a 37°C bajo dióxido de carbono al 5% (CO₂). Las células se lavan una vez en solución salina amortiguada

con fosfato (PBS) seguido por adición de 100 μ l de Medio Acondicionado con Shh (Shh-CM) para estimular los niveles de expresión de *Gli1*. Shh-CM se diluye para lograr estimulación máxima usando medio de crecimiento de control - 0.1% FBS/DMEM (Medio Eagle Modificado con Dulbeccos). Las células Daoy tratadas con Shh-CM luego se tratan con varias concentraciones de inhibidores de hedgehog que varían desde aproximadamente 1 μ M a 0.1 nM. Los compuestos de prueba se dejan incubar por 24 horas a 37°C bajo CO₂ al 5%.

10 La medición del transcripto *Gli1* se realiza usando el ensayo Quantigene 2.0 *Gli1* como se describe por el fabricante (Panomics, Inc.). Se prepara un amortiguador de mezcla de lisis diluida (DLM), el cual incluye Proteinasa K. Después de una incubación de 24 horas con el compuesto, las
15 células se lavan una vez con PBS y se agregan 180 μ l de DLM a las células. La placa de células que contiene el amortiguador de lisis se sella y coloca a 55°C por 30 a 45 minutos. Los lisados de célula resultantes luego son triturados 5 veces. Una serie de sonda de trabajo que contiene sondas *Gli1* se
20 hace diluyendo las sondas en el DLM de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y luego se agregan 20 μ l de la serie de sonda de trabajo a las placas de ensayo de ADNb con 80 μ l de los lisados Daoy. Las placas se sellan e incuban durante la noche a 55°C. Las placas de ADNb luego se procesan
25 de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La señal se

cuantifica leyendo las placas en el lector Perkin Elmer Envision que detecta la luminiscencia. La señal luminiscente es directamente proporcional a la cantidad de transcripto objetivo presente en la muestra.

5 Los datos de señal luminiscente del ensayo funcional se usan para calcular la IC_{50} para el ensayo *in vitro*. Los datos se calculan con base en los valores de control máximos (células Daoy tratadas con Shh-CM) y el valor de control mínimo (células Daoy tratadas con Shh-CM y una
10 concentración inhibitoria de un compuesto de control, 1 μ M de N-(3-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-clorofenil)-3,5-dimetoxibenzamida). Un ajuste de curva logística de cuatro parámetros se usa para generar los valores de IC_{50} usando programas de software ActivityBase versión 5.3, ecuación 205
15 (*Assay Guidance Manual Version 5.0, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center*).

 Siguiendo el protocolo descrito, los compuestos ejemplificados en la presente exhiben una IC_{50} de < 40 nM. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1a tiene una IC_{50} de
20 aproximadamente 2.4 nM con un error estándar de 0.5 (n=7, calculada como una media geométrica y error estándar geométrico) en el ensayo descrito anteriormente. Estos resultados proporciona evidencia que los compuestos de la presente invención son potentes antagonistas de hedgehog y,
25 como tal, son útiles como agentes anticáncer.

Ensayo de Inhibición de CYP3A4

Las muestras de incubación se preparan agregando una preparación microsomal de hígado humano al inhibidor de prueba (concentraciones finales de 0.05 mg/ml de proteína, 5 inhibidor 10 μ M en NaPO_4 100 mM, amortiguador pH 7.4) y se mezclan. Las muestras son pre-incubadas por aproximadamente cinco minutos a 37°C. Después del período de pre-incubación, la reacción se inicia con la adición de una solución que contiene NADPH y midazolam, como el sustrato de enzima, 10 (concentración final NADPH 1 mM, midazolam 5 μ M). Después de la adición de la solución de NADPH, las muestras se incuban por 3 minutos a aproximadamente 37°C. Después del período de incubación, la reacción se apaga por la adición de 50 μ l de metanol (y un estándar interno para cromatografía) y las 15 muestras se mezclan bien. Después de apagar la reacción, la mezcla se centrifuga a aproximadamente 4000 rpm por 15 minutos a aproximadamente 5°C y se analiza por análisis LC/MS.

Las muestras se analizan usando HPLC/MS con elución 20 de gradiente en las columnas C18 convencionales cortas (Fase Móvil de Carga - 95/5 Milli-Q® H_2O /metanol (v/v) con ácido acético al 1%. Fase Móvil B - 80/20 Milli-Q® H_2O /metanol (v/v) con ácido acético al 1%. Fase Móvil C - 5/95 Milli-Q® H_2O /metanol (v/v) con ácido acético al 1%. Fase Móvil de 25 Enjuague - 75/25 Milli-Q® H_2O /acetonitrilo (v/v)).

Las muestras se inyectan en un Analizador de Espectros de Masas para Monitoreo de Ion Seleccionado (SIM) a una masa de 342.1 (1-OH-midazolam) y 346.1 (estándar interno α -hidromidazolam-d4) usando Turbolon Spray bajo condiciones
5 positivas. Los datos se reportan como % de inhibición de la formación de 1-OH-midazolam en la presencia de una concentración de inhibidor de 10 μ M.

Siguiendo el protocolo descrito, el Ejemplo 1a exhibe 13.5% inhibición de CYP3A4. Los compuestos, tal como
10 el Ejemplo 1a, que demuestran bajo potencial de inhibición de CYP3A4 reversible tienen una probabilidad reducida de interacciones negativas con otras medicaciones que podrán resultar en cambios de dosificación de medicación o una necesidad de detener la medición en un paciente. Por
15 consiguiente, tales compuestos son deseables y tienen perfiles de seguridad mejorados.

Inhibición de CYP3A Basado en el Mecanismo In Vitro

El compuesto del Ejemplo 1a se evalúa como un
20 inhibidor de CYP3A basado en el mecanismo con el objetivo de obtener constantes cinéticas de $k_{inactiva}$ y K_I para esta interacción. ($K_{inactiva}$ es la constante de velocidad máxima de formación de complejo de enzima inactiva. K_I es la concentración a inactivación máxima media). El compuesto se
25 incuba con microsomas de hígado humano (grupo de microsomas

de hígado humano con alta expresión de actividad de CYP3A4) en una incubación *in vitro* de dos etapas: una reacción de inactivación, la cual permite que el inhibidor inactive la enzima, y un ensayo de actividad, el cual evalúa la actividad permanente de la proteína microsomal usando 1'-hidroxilación de midazolam como la sonda.

Las reacciones de inactivación (100 μ l de volumen final) que contienen amortiguador de fosfato de sodio 100 mM (pH 7.4), EDTA 1 mM (ácido etilendiamintetraacético), en la ausencia o presencia de NADPH 1 mM (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, reducido), con concentraciones que varían desde 0.75 μ M - 24 μ M del compuesto de prueba con la adición del grupo microsomal de alta actividad de CYP3A (CellzDirect, Austin TX, 0.5 mg/ml). En múltiples puntos de tiempo (0, 2.5, 5, 10, y 30 minutos), alícuotas de 5 μ l de las mezclas de reacción de inactivación son extraídas y diluidas 1/20 en un sistema de incubación de ensayo de actividad de CYP3A4 precalentado (37°C) (95 μ l) que contiene NADPH 1 mM y midazolam (100 μ M). Esta mezcla de ensayo de actividad, a 0.025 mg/ml de concentración de proteína final y 1/20 de la concentración de inhibidor, se incuba (37°C) por un minuto adicional previo a la detención de la reacción con la adición de 50 μ l de MeOH. Las muestras se mezclan y la proteína desnaturalizada se remueve por centrifugación a 4000 rpm por 10 minutos.

AA

La formación de 1'-OH midazolam se analiza por LC/MS/MS con una elución de gradiente en una columna Phenomenex Synergi 4 μ Hydro-RP (Fase Móvil A - 95/5 Milli-Q[®] H₂O/metanol (v/v) con acetato de amonio 5 mM. Fase Móvil B - 5/95 Milli-Q[®] H₂O/metanol (v/v) con acetato de amonio 5 mM, Solvente de Lavado de Aguja A - ácido trifluoroacético al 0.4% en 90/10 acetonitrilo/Milli-Q[®] H₂O (v/v), Solvente de Lavado de Aguja B - 50/50 Milli-Q[®] H₂O/metanol (v/v)). Las muestras se inyectan en un Sciex API4000 para Monitoreo de Reacción Seleccionada a una masa de 342.0 (1-OH-midazolam) y 347.0 (estándar interno α -hidroximidazolam-d3) usando Turbolon Spray bajo condiciones positivas.

La pérdida de la formación de 1'-OH midazolam (actividad de CYP3A4) en las incubaciones microsomales se grafica como el porcentaje logarítmico de actividad de CYP3A4 permanente como una función de tiempo de preincubación para cada concentración de compuesto de prueba. Los parámetros cinéticos para inactivación se determinan usando WinNonlin Profesional para ajustar las siguientes ecuaciones a los datos:

$$\text{Ecuación 1: porcentaje de inhibición}_{(t)} = 100_{(t=0)} * e^{(-\lambda t)}$$

Donde λ se define como

$$\text{Ecuación 2: } \lambda = (k_{\text{inactiva}} * I) / (K_I + I)$$

La pérdida de actividad del compuesto del Ejemplo 1a, varía desde 11% - 22% y no es dependiente de la

concentración. Por lo tanto, los valores para k_{inactiva} y K_I de la ecuación 2 no se pueden determinar. Con base en estos datos, el compuesto del Ejemplo 1a no es un inhibidor de CYP3A4 basado en el mecanismo. Los compuestos, tal como el

5 Ejemplo 1a, que demuestran bajo o ningún potencial de inhibición de CYP3A4 irreversible basado en el mecanismo tienen una probabilidad reducida de interacciones negativas con otras medicaciones que podrán resultar en cambios de dosificación de medicación o una necesidad de detener la

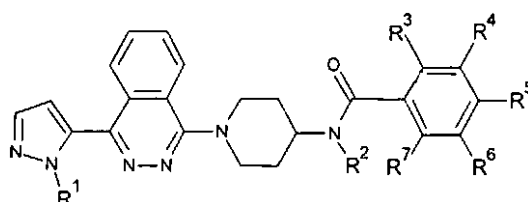
10 medicación en un paciente. Por consiguiente, tales compuestos son deseables y tienen perfiles de seguridad mejorados.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula

5



caracterizado porque:

R¹ es hidrógeno o metilo;

10

R² es hidrógeno o metilo; y

R³, R⁴, R⁵, R⁶, o R⁷ son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, metilsulfonilo, o trifluorometilsulfonilo, siempre que al menos tres de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ sean hidrógeno; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ es metilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque R² es metilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro,

25

trifluorometilo, o metilsulfonilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5 5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, fluoro, o trifluorometilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque R^4 , R^6 y R^7 son hidrógeno, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque es 4-fluoro-*N*-metil-*N*-(1-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)benzamida, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque es clorhidrato de 4-fluoro-*N*-metil-*N*-(1-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)ftalazin-1-il)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)benzamida.

20 9. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 10. Un método para el tratamiento de cáncer

seleccionado del grupo que consiste de cáncer de cerebro, carcinoma de célula basal, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer del tracto biliar, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma de célula B, mieloma múltiple, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de riñón, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, sarcomas de tejido blando, sarcomas de hueso, leucemia, y cáncer testicular en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de cáncer.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos antagonistas de la trayectoria de hedgehog de ftalazina 1,4-disustituida útiles en el tratamiento de cáncer.

A

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference X18698	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2010/038568	International filing date (day/month/year) 15 June 2010 (15.06.2010)	Priority date (day/month/year) 19 June 2009 (19.06.2009)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant ELI LILLY AND COMPANY			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a). 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.																										
3. This report contains indications relating to the following items: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table> 4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).			☒	Box No. I	Basis of the report	☒	Box No. II	Priority	☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐	Box No. IV	Lack of unity of invention	☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☒	Box No. VI	Certain documents cited	☐	Box No. VII	Certain defects in the international application	☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒	Box No. I	Basis of the report																								
☒	Box No. II	Priority																								
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																								
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention																								
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																								
☒	Box No. VI	Certain documents cited																								
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application																								
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application																								

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70		Date of issuance of this report 20 December 2011 (20.12.2011) Authorized officer Simin Baharlou e-mail: pt09.pct@wipo.int
--	--	---

48

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2010/038568

International filing date (day/month/year)
15.06.2010

Priority date (day/month/year)
19.06.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/14 A61K31/502 A61P35/00

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gavriliu, Daniela
Telephone No. +49 89 2399-8274



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/038568

Box No. I Basis of the opinion

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

Box No. II Priority

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/038568

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

1. Statement

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

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

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

and /or

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

see form 210

Re Item V

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

1 Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2009/002469 A1 (AMGEN INC [US]; AUSTIN RICHARD J [US]; KAIZERMAN JACOB [US]; LUCAS BRI) 31 December 2008 (2008-12-31)
- D2 WO 03/088970 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS MED [US]; BEACHY PHILIP A [US]; CHEN JAMES K [US];) 30 October 2003 (2003-10-30)
- D3 WO 2008/110611 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DAI MIAO [CN]; HE FENG [CN]; JAIN RISHI KUMAR [US];) 18 September 2008 (2008-09-18)

- 2 Claim 10 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 Novelty (Article 33(1) and (2) PCT)

The present compounds claimed by the current claim 1 are novel over D1-D3 compounds on account of the specific substitution in positions 1 and 4 of the phthalazine ring (1-piperidine and 4-pyrazole). Consequently, the subject-matter claimed by the current claim 1, claims 2-9 (dependent on claim 1) and by the claims 9-12 (uses of the compounds claimed by claim 1) fulfils the requirements of Article 33(1) and (2) PCT.

4 Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT)

The compounds claimed by the current claim1 are useful as anti-cancer compounds (hedgehog pathway antagonists). D1, which is regarded as being the closest prior art document, discloses phthalazine derivatives having the same pharmacological use as the present compounds. The difference between the present compounds and D1 compounds relates to the presence of a piperidine ring instead of a piperazine ring and additionally to the presence of a pyrazole ring instead of substituent Cy1 in D1. The technical problem underlying the present application is to be seen in a provision of further phthalazine derivatives useful as anti-cancer compounds ((hedgehog pathway antagonists). Having regards, that none of the prior art documents disclose any specific hints, which would lead the skilled person to modify the D1 compounds such as to arrive to the present ones and considering the very specific definitions for the present substituents R1-R7, the above-mentioned problem was solved in an inventive manner. Consequently, the current claimed subject-matter seems to fulfil the requirements of Article 33(1) and (3) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

Application No	Publication date	Filing date	Priority date (<i>valid claim</i>)
Patent No	(<i>day/month/year</i>)	(<i>day/month/year</i>)	(<i>day/month/year</i>)
WO 2009/134574	05.11.2009	01.04.2009	29.04.2008

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL.

Para:

Véase forma PCT/ISA/220

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(Regla 43bis.1 del PCT)

19 de Abril del 2011

Referencia de archivo del solicitante o mandatario Véase forma PCT/ISA/220		Fecha de envío véase forma PCT/ISA/210 (segunda (día/mes/año) hoja)
PARA ACCIÓN ADICIONAL (véase párrafo 2 abajo)		
No. de solicitud internacional: PCT/US2010/038568	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 15.06.2010	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 19.06.2009
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o Clasificación nacional e IPC INV. CO7D401/14 A61K31/502 A61P35/00		
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY		
1. Esta opinión contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Cuadro No. I Base de la opinión ☒ Cuadro No. II Prioridad ☐ Cuadro No. III Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, paso de la invención, o aplicabilidad industrial ☐ Cuadro No. IV Carencia de unidad de la invención ☒ Cuadro No. V Establecimiento razonado bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, paso de la invención o aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que soportan tal establecimiento o fundamento. ☒ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados ☐ Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional. 2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales. Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde. Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220. 3. Para más detalles, ver las notas del formulario PCT/ISA/220.		
Nombre y dirección de envío de la ISA Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel.- +49 89 2399-0 Fax.- +49 89 2399 - 4465	Fecha de terminación de esta opinión véase forma PCT/ISA/210	Oficial autorizado/Examinador Gavrilliu, Daniela Teléfono No. +49 89 2399-8274

Forma PCT/ISA/237 (Hoja de cubierta) (Julio 2009)

51

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2010/038568

Cuadro No. I Bases de esta opinión

1. Por lo que respecta al **idioma** esta opinión se ha establecido sobre la base de
 - ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.
 - ☐ Esta opinión se ha establecido sobre la base de una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3 y 23.1 b)).
2. ☐ Esta opinión se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43bis.1(a))
3. En lo que se refiere a las **secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de:
 - a. Tipo de material
 - ☐ una lista de secuencias
 - ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias
 - b. Formato del material
 - ☐ por escrito
 - ☐ en soporte legible por ordenador
 - c. Fecha de presentación/entrega
 - ☐ contenido en la solicitud internacional tal y como se presentó
 - ☐ presentado junto con la solicitud internacional en formato legible por ordenador
 - ☐ presentado posteriormente a esta Administración a los fines de la búsqueda
4. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o tabla relacionada con ella, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.
5. Comentarios adicionales:

Recuadro II. Prioridad

1. ☒ No se ha considerado la validez de la reivindicación de prioridad porque la Administración encargada de la búsqueda internacional no dispone de una copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado, o en su caso, de una traducción de dicha solicitud anterior. Sin embargo, se ha establecido esta opinión asumiendo que la fecha pertinente (Reglas 43bis.1 y 64.1) es la fecha de prioridad reivindicada
2. ☐ La presente opinión se ha formulado como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad, debido a que no se ha considerado válida la reivindicación de prioridad (Reglas 43bis.1 y 64.1). En consecuencia, a los efectos de la presente opinión, se considera como fecha pertinente la fecha de presentación internacional indicada más arriba.
3. Observaciones complementarias, si procede:

52

Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.(a)(i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Sí: Reivindicaciones <u>1-12</u>
	No: Reivindicaciones
Actividad inventiva	Sí: Reivindicaciones <u>1-12</u>
	No: Reivindicaciones
Aplicación industrial	Sí: Reivindicaciones <u>1-12</u>
	No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones

Véase hoja separada

Cuadro No. VI Ciertos documentos citados

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

y/o

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

Véase forma 210

Respuesta al Punto V

Declaración razonada con respecto a novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan la declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 2009/002469 A1 (AMGEN INC [US]; AUSTIN RICHARD J [US]; KAIZERMAN JACOB [US]; LUCAS BRI) 31 Diciembre 2008 (2008-12-31)

D2: WO 03/088970 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS MED [US]; BEACHY PHILIP A [US]; CHEN JAMES K [US];) 30 Octubre 2003 (2003-10-30)

D3 WO 2008/110611 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DAI MIAO [CN]; HE FENG [CN]; JAIN RISHI KUMAR [US];) 18 Septiembre 2008 (2008-09-18)

2 La reivindicación 10 se refiere a la materia objeto considerada por esta Autoridad para ser cubierta por las provisiones de la Regla 39.1(iv)/67.1(iv) del PCT. La patentabilidad puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentable reivindicaciones al uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir reivindicaciones a un producto, en particular sustancias o composiciones para uso en un primero o adicional tratamiento médico.

3 Novedad (Artículo 33(1) y (2) del PCT)

Los presentes compuestos reivindicados por la reivindicación actual 1 son nuevos sobre los compuestos D1-D3 en consideración de la sustitución específica en las posiciones 1 y 4 del anillo ftalazina (1-piperidina y 4-pirazol). Consecuentemente, la materia objeto reivindicada por la reivindicación actual 1, reivindicaciones 2-9 (dependiente de la reivindicación 1) y por las reivindicaciones 9-12 (usos de los compuestos reivindicados por la reivindicación 1) cubre completamente los requerimientos del Artículo 33(1) y (2) del PCT.

4 Etapa Inventiva (Artículo 33(1) y (3) del PCT)

Los compuestos reivindicados por la reivindicación actual 1 son útiles como compuestos anti-cancerígenos (antagonistas de la trayectoria hedgehog). El documento D1, el cual es considerado por ser el documento de la técnica anterior más cercana, describe derivados de ftalazina que tienen el mismo uso farmacológico como los presentes compuestos. La diferencia entre los presentes compuestos y los compuestos del documento D1 se refiere a la presencia de un anillo piperidina en lugar de un anillo piperazina y adicionalmente a la presencia de un anillo pirazol en lugar del Cy1 sustituyente en el documento D1. El problema técnico que fundamenta la presente solicitud es para ser visto en una provisión de derivados de ftalazina adicionales útiles como compuestos anti-cancerígenos ((antagonistas de la trayectoria hedgehog). Habiendo considerado, que uno de los documentos de la técnica anterior describe algunos indicios específicos, lo cual podría conducir a la persona experta a modificar los compuestos del documento D1 tal como para llegar a los presentes y considerar las definiciones muy específicas de los presentes sustituyentes R1-R7, el problema mencionado anteriormente se resolvió en una manera inventiva. Consecuentemente, la materia objeto reivindicada actual parece cubrir completamente los requerimientos del Artículo 33(1) y (3) del PCT.

Respuesta al Punto VI

Ciertos documentos citados

Solicitud No Patente No	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivín. Válida) (día/mes/año)
WO 2009/134574	05.11.2009	01.04.2009	29.04.2008

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2010/038568

International filing date (day/month/year)
15.06.2010

Priority date (day/month/year)
19.06.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/14 A61K31/502 A61P35/00

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gavriliu, Daniela

Telephone No. +49 89 2399-8274



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/038568

Box No. I Basis of the opinion

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

Box No. II Priority

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/038568

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

1. Statement

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

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

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

and /or

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

see form 210

57

Re Item V

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

1 Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2009/002469 A1 (AMGEN INC [US]; AUSTIN RICHARD J [US]; KAIZERMAN JACOB [US]; LUCAS BRI) 31 December 2008 (2008-12-31)
- D2 WO 03/088970 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS MED [US]; BEACHY PHILIP A [US]; CHEN JAMES K [US];) 30 October 2003 (2003-10-30)
- D3 WO 2008/110611 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DAI MIAO [CN]; HE FENG [CN]; JAIN RISHI KUMAR [US];) 18 September 2008 (2008-09-18)

- 2 Claim 10 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 Novelty (Article 33(1) and (2) PCT)

The present compounds claimed by the current claim 1 are novel over D1-D3 compounds on account of the specific substitution in positions 1 and 4 of the phthalazine ring (1-piperidine and 4-pyrazole). Consequently, the subject-matter claimed by the current claim 1, claims 2-9 (dependent on claim 1) and by the claims 9-12 (uses of the compounds claimed by claim 1) fulfils the requirements of Article 33(1) and (2) PCT.

4 Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT)

The compounds claimed by the current claim1 are useful as anti-cancer compounds (hedgehog pathway antagonists). D1, which is regarded as being the closest prior art document, discloses phthalazine derivatives having the same pharmacological use as the present compounds. The difference between the present compounds and D1 compounds relates to the presence of a piperidine ring instead of a piperazine ring and additionally to the presence of a pyrazole ring instead of substituent Cy1 in D1. The technical problem underlying the present application is to be seen in a provision of further phthalazine derivatives useful as anti-cancer compounds ((hedgehog pathway antagonists). Having regards, that none of the prior art documents disclose any specific hints, which would lead the skilled person to modify the D1 compounds such as to arrive to the present ones and considering the very specific definitions for the present substituents R1-R7, the above-mentioned problem was solved in an inventive manner. Consequently, the current claimed subject-matter seems to fulfil the requirements of Article 33(1) and (3) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2009/134574	05.11.2009	01.04.2009	29.04.2008

58

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario X18698	PARA ACCIÓN ADICIONAL Véase Forma PCT/ISA/220) así como, en donde aplique el inciso 5 posterior	
No. de solicitud internacional PCT/US2010/038568	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 15/06/2010	(Fecha de Prioridad) (La más cercana) (día/mes/año) 19/06/2009
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY		

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

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 4 hojas

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

1. Bases del Reporte

a. Con respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se realizó en las bases de

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual está en el idioma de una traducción proporcionada para el propósito de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))

b. ☐ Este reporte internacional se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43.6bis(a)).

c. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácido descrita en la solicitud internacional, véase, Cuadro No. I

2. ☐ Se encontró que ciertas reivindicaciones no son localizables (ver el Cuadro II).

3. ☐ La unidad de la invención es deficiente (ver el Cuadro III).

4. Con respecto al título,

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante,

☐ esta Autoridad ha establecido que el texto sea como sigue:

5. Con respecto al resumen,

☐ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta autoridad.

6. Con respecto a los dibujos

a. La figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

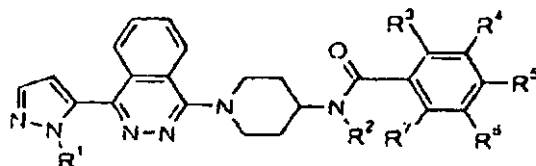
☐ porque al solicitante le faltó sugerir una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

Cuadro No. IV Texto del Resumen (Continuación del punto 5 de la primera hoja)

La presente invención proporciona nueva ftalazina 1,4-disustituida de fórmula I de antagonistas de trayectoria de erizo útiles en el tratamiento de cáncer.



Fórmula I

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional

PCT/US2010/038568

A. CLASIFICACIÓN DEL ASUNTO RELACIONADO
INV. C07D401/14 A61K31/502 A61P35/00

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

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)
C07D

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

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados).
EPO-Interno, Datos WPI, Datos CHEM ABS, Datos

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
A	WO 2009/002469 A1 (AMGEN INC [US]; AUSTIN RICHARD J [US]; KAIZERMAN JACOB [US]; LUCAS BRI) 31 Diciembre 2008 (2008-12-31) el documento completo	1-12
A	WO 03/088970 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS MED [US]; BEACHY PHILIP A [US]; CHEN JAMES K [US];) 30 Octubre 2003 (2003-10-30) el documento completo	1-12
A	WO 2008/110611 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DAI MIAO [CN]; HE FENG [CN]; JAIN RISHI KUMAR [US];) 18 Septiembre 2008 (2008-09-18) el documento completo	1-12
A,P	WO 2009/134574 A2 (LILLY CO ELI [US]; HIPSKIND PHILIP ARTHUR [US]; TAKAKUWA TAKAKO [US]) 5 Noviembre 2009 (2009-11-05) el documento completo	1-12

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

* Categoría especial de los documentos citados:

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

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional

20 Julio 2010

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

28/07/2010

Nombre y dirección de envío I SA/

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

Funcionario autorizado

Gavriliu, Daniela

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

61

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.:

PCT/US2010/038568

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2009002469 A1	31-12-2008	AU 2008269128 A1 CA 2690378 A1 EP 2170866 A1 US 2009048259 A1	31-12-2008 31-12-2008 07-04-2010 19-02-2009
WO 03088970 A2	30-10-2003	AT 404200 T AU 2003231032 A1 AU 2008229849 A1 CA 2483311 A1 EP 1496905 A2 EP 1997494 A2 JP 2005529876 T US 2010069386 A1	15-08-2008 03-11-2003 30-10-2008 30-10-2003 19-01-2005 03-12-2008 06-10-2005 18-03-2010
WO 2008110611 A1	18-09-2008	AR 065718 A1 AU 2008225766 A1 CA 2681162 A1 CL 7542008 A1 CN 101657430 A CR 11016 A EA 200901170 A1 EC SP099636 A EP 2137162 A1 KR 20090121386 A PE 01882009 A1 SM AP200900082 A US 2010069368 A1	24-06-2009 18-09-2008 18-09-2008 24-10-2008 24-02-2010 06-10-2009 30-04-2010 30-10-2009 30-12-2009 25-11-2009 20-03-2009 06-11-2009 18-03-2010
WO 2009134574 A2	05-11-2009	NINGUNO	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X18698	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/038568	International filing date (day/month/year) 15/06/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 19/06/2009
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

4. With regard to the title,

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

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

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

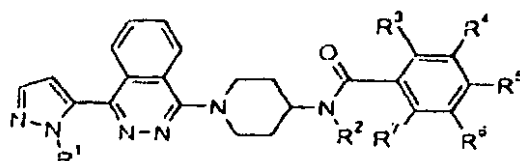
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2010/038568

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

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



Formula I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/038568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 A61K31/502 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/002469 A1 (AMGEN INC [US]; AUSTIN RICHARD J [US]; KAIZERMAN JACOB [US]; LUCAS BRI) 31 December 2008 (2008-12-31) the whole document	1-12
A	WO 03/088970 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS MED [US]; BEACHY PHILIP A [US]; CHEN JAMES K [US];) 30 October 2003 (2003-10-30) the whole document	1-12
A	WO 2008/110611 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DAI MIAO [CN]; HE FENG [CN]; JAIN RISHI KUMAR [US];) 18 September 2008 (2008-09-18) the whole document	1-12
A,P	WO 2009/134574 A2 (LILLY CO ELI [US]; HIPSKIND PHILIP ARTHUR [US]; TAKAKUWA TAKAKO [US]) 5 November 2009 (2009-11-05) the whole document	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 July 2010

Date of mailing of the international search report

28/07/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

69

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/038568

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009002469 A1	31-12-2008	AU 2008269128 A1	31-12-2008
		CA 2690378 A1	31-12-2008
		EP 2170866 A1	07-04-2010
		US 2009048259 A1	19-02-2009
WO 03088970 A2	30-10-2003	AT 404200 T	15-08-2008
		AU 2003231032 A1	03-11-2003
		AU 2008229849 A1	30-10-2008
		CA 2483311 A1	30-10-2003
		EP 1496905 A2	19-01-2005
		EP 1997494 A2	03-12-2008
		JP 2005529876 T	06-10-2005
		US 2010069386 A1	18-03-2010
WO 2008110611 A1	18-09-2008	AR 065718 A1	24-06-2009
		AU 2008225766 A1	18-09-2008
		CA 2681162 A1	18-09-2008
		CL 7542008 A1	24-10-2008
		CN 101657430 A	24-02-2010
		CR 11016 A	06-10-2009
		EA 200901170 A1	30-04-2010
		EC SP099636 A	30-10-2009
		EP 2137162 A1	30-12-2009
		KR 20090121386 A	25-11-2009
		PE 01882009 A1	20-03-2009
		SM AP200900082 A	06-11-2009
		US 2010069368 A1	18-03-2010
WO 2009134574 A2	05-11-2009	NONE	

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 11-177210-00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:33:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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