



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PATENTE DE INVENCION

04-97772

21 EXPEDIENTE No.

54 TITULO

DERIVADOS DE 2, 4-DIAMINOPYRIMIDINA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 239/48 A61K31/505

71 SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74 APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22 BOGOTA, D.C.,

SEPTIEMBRE 30 , 2004

55

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

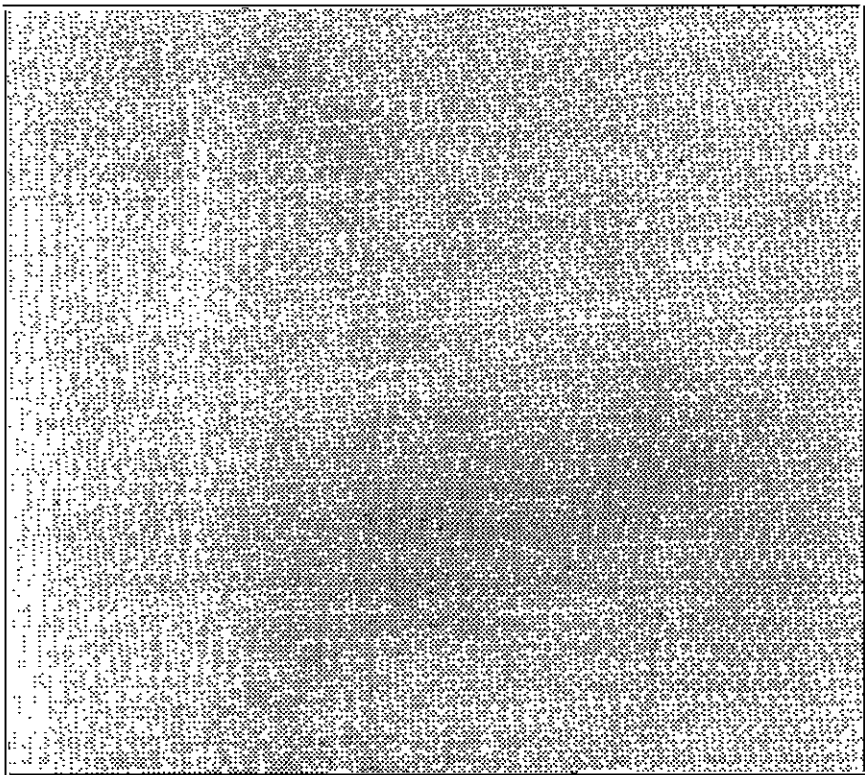
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04097772 00000000 Folios: 127
Fecha (AMD): 2004-09-10 16:17:24
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACIONAL 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: NOVARTIS AG Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXO Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/EP03/02710</u> Fecha <u>Marzo 14, 2003</u> Publicación Internacional No <u>WO 03/078404 A1</u> Fecha <u>Septiembre 25, 2003</u>			
6 TÍTULO (54) <u>DERIVADOS DE 2,4-DIAMINOPYRIMIDINA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 239/48</u> <u>A61K 31/505</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>REINO UNIDO</u>	(32) Fecha <u>Marzo 15, 2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>0206215.6</u>
9 Comprobante de pago No. <u>04 - 73.236</u> Fecha <u>Septiembre 14, 2004</u>			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 17.398**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante (2)
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros "Opinión escrita".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

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

As 27/2018

2720

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04037772 00000000 Folios: 127
Fecha (RIB): 2004-09-30 16:17:24
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Deendencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 73,236
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31533249	13/09/2004	3,285,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SOL: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **BAENTELI, Rolf**
(Davidsbodenstrasse 64, CH-4056 Basilea, Suiza);
- 2.) **ZENKE, Gerhard**
(Adolf-Glattacker-Strasse 8, 79618 Rheinfelden, Alemania);
- 3.) **COOKE, Nigel, Graham**
(Tichelengraben 13, CH-4104 Oberwil, Suiza);
- 4.) **DUTHALER, Rudolf**
(Girenhaldenweg 17, CH-4126 Bettingen, Suiza);
- 5.) **THOMA, Gebhard**
(Talweg 32, 79540 Lörrach, Suiza);
- 6.) **VON MATT, Anette**
(Fichtlirain 38, 4105 Biel-Benken, Suiza);
- 7.) **HONDA, Toshiyuki**
(20-17, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0061 Japón);
- 8.) **MATSUURA, Naoko**
(2-4-1-507, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0095 Japón);
- 9.) **NONOMURA, Kazuhiko**
(66-1-D, Nishiohashi, Tsukuba-shi, Ibaraki-Pref. 305-0831 Japón);
- 10.) **OHMORI, Osamu**
(2-4-6-406, Sengen, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0047 Japón);
- 11.) **UMEMURA, Ichiro**
(2-3-7-406, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0051 Japón);
- 12.) **HINTERDING, Klaus**
(Am Oelbachgraben 6, 79599 Wittlingen, Alemania);
- 13.) **PAPAGEORGIU, Christos**
(25b, rue de Castelnau, F-68400 Riedisheim, Francia).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada " DERIVADOS DE
2,4-DIAMINOPYRIMIDINA".

Clase: C07D 239/48


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

CO Case TX/4-32366A

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de "Derivados de 2,4-Diaminopirimidina"
Rolf BAENTELI, Davidsbodenstrasse 64, 4056 Basel, Switzerland, citizen of Switzerland

Gerhard ZENKE, Adolf Glattacker-Strasse 8, 79618 Rheinfelden, Germany, citizen of Germany

Nigel Graham COOKE, Tichelengraben 13, 4104 Oberwil, Switzerland, citizen of Great Britain

Rudolf DUTHALER, Girenhaldenweg 17, 4126 Bettingen, Switzerland, citizen of Switzerland

Gebhard THOMA, Talweg 32, 79540 Lörrach, Germany, citizen of Germany

Anette VON MATT, Fichtlirain 38, 4105 Biel-Benken, Switzerland, citizen of Germany

Toohyuki HONDA, 20-17, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0061, Japan, citizen of Japan

Naoko MATSUURA, 2-4-1-507, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0005, Japan, citizen of Japan

Kazuhiko NONOMURA, 66-1-D, Nishiohashi, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0831, Japan, citizen of Japan

Osamu OHMORI, 2-4-6-406, Sengen, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0047, Japan, citizen of Japan

Ichiro UMEMURA, 2-3-7-406, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0051, Japan, citizen of Japan

Klaus HINTERDING, Am Oelbachgraben 6, 79599 Wittlingen, Germany, citizen of Germany

Christos PAPAGEORGIOU, Rue Castelnau 25b, 68400 Riedelsheim, France, citizen of France

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

The undersigned, as inventor (s) of

2,4-DIAMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES

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



Rolf BAENTELI
domiciled at
Davidsbodenstrasse 64
4056 Basel
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Gerhard Zenke

Gerhard ZENKE
domiciled at
Adolf Glattacker-Strasse 8
79818 Rheinfelden
Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Nigel/Graham Cooke

Nigel Graham COOKE
domiciled at
Tichelengraben 13
4104 Oberwil
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Rudolf Duthaler

Rudolf DUTHALER
domiciled at
Girenhalderweg 17
4126 Bettingen
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Gebhard Thoma

Gebhard THOMA
domiciled at
Talweg 32
79540 Lörrach
Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Anette von Matt

Anette VON MATT
domiciled at
Fichtelrain 38
4106 Biel-Benken
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Toshiyuki HONDA
domiciled at
20-17, Inarimae
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0061
Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Naoko MATSUURA
domiciled at
2-4-1-507, Amakubo
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0005
Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Kazuhiko NONOMURA
domiciled at
88-1-D, Nishiohashi
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0831
Japan

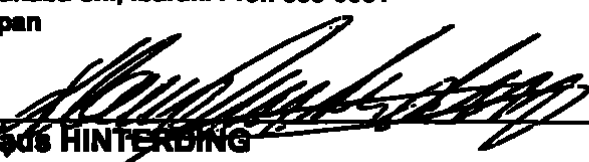
FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Osamu OHMORI
domiciled at
2-4-6-406, Sengen
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0047
Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Ichiro UMEMURA
domiciled at
2-3-7-406, Ninomiya
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0051
Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en


Klaus HINTERDING
domiciled at
Am Oelbachgraben 6
79599 Wittlingen
Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en


Christos PARAGEORGIU
domiciled at
Rue Castelnau 28b
68400 Riedelsheim
France

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Attestation

I, the undersigned notary public in Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Rolf BAENTELI**, citizen of Buch am Irchel/ZH, Switzerland, residing in Basel, Switzerland; **Mr. Gerhard ZENKE**, German citizen, residing in Rheinfelden, Germany; **Mr. Nigel Graham COOKE**, British citizen, residing in Oberwil/BL, Switzerland; **Mr. Rudolf DUTHALER**, citizen of Basel, Switzerland, residing in Bettingen, Switzerland; **Dr. Gebhard THOMA**, German citizen, residing in Lörrach, Germany; **Mrs. Anette VON MATT**, German citizen, residing in Biel-Benken, Switzerland; **Mr. Klaus HINTERDING**, German citizen, residing in Wittlingen, Germany; and **Mr. Christos PAPAGEORGIOU**, Greek citizen, residing in Riedisheim, France.

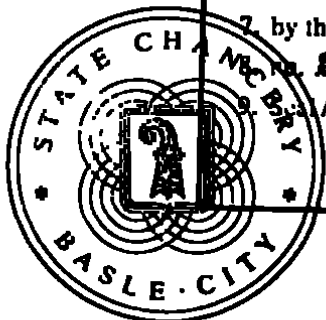
The authenticity of the signatures was established by comparison.

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


Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 859 / 2004

OFFICIAL AUTHENTICATION (Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse) This official document	
2. is signed by <u>Dr. M. Staehelin</u>	
3. in his/her function as <u>Notar</u>	
4. and certified by the seal of the <u>Basel</u>	
5. in Basel (Bâle) 6. on <u>22 Sep. 2004</u>	
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt <u>2576.../125681</u>	
/stamp: 10. Signature: <u>Ruedi Eggs</u>	



CO Case

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de *Derivados de 2,4-Diaminopirimidina*
Rolf BAENTELI, Davidsbodenstrasse 64, 4056 Basel, Switzerland, citizen of Switzerland

Gerhard ZENKE, Adolf Glattacker-Strasse 8, 79618 Rheinfelden, Germany, citizen of Germany

Nigel Graham COOKE, Tichelengraben 13, 4104 Oberwil, Switzerland, citizen of Great Britain

Rudolf DUTHALER, Girenhaldenweg 17, 4126 Bettingen, Switzerland, citizen of Switzerland

Gebhard THOMA, Talweg 32, 79540 Lörrach, Germany, citizen of Germany

Anette VON MATT, Fichtlirain 38, 4105 Blei-Benken, Switzerland, citizen of Germany

Toshiyuki HONDA, 20-17, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0061, Japan, citizen of Japan

Naoko MATSUURA, 2-4-1-507, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0005, Japan, citizen of Japan

Kazuhiko NONOMURA, 66-1-D, Nishiohashi, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0831, Japan, citizen of Japan

Osamu OHMORI, 2-4-6-406, Sengen, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0047, Japan, citizen of Japan

Ichiro UMEMURA, 2-3-7-406, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0051, Japan, citizen of Japan

Klaus HINTERDING, Am Oelbachgraben 6, 79599 Wittlingen, Germany, citizen of Germany

Christos PAPAGEORGIOU, Rue Castelnau 25b, 68400 Riedelsheim, France, citizen of France

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

The undersigned, as inventor (s) of

2,4-DIAMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES

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

Rolf BAENTELI
domiciled at
Davidsbodenstrasse 64
4056 Basel
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Gerhard ZENKE
domiciled at
Adolf Glattacker-Strasse 8
79818 Rheinfelden
Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Nigel Graham COOKE
domiciled at
Tichelengraben 13
4104 Oberwil
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Rudolf DUTHALER
domiciled at
Girenhalderweg 17
4128 Bettingen
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Gebhard THOMA
domiciled at
Talweg 32
79540 Lörrach
Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Anette VON MATT
domiciled at
Fichtelrain 38
4105 Biel-Benken
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Toshiyuki Honda

Toshiyuki HONDA
domiciled at
20-17, Inarimae
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0081
Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Naoko Matsuura
Naoko MATSUURA
domiciled at
2-4-1-507, Amakubo
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0005
Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Kazuhiko Nonomura
Kazuhiko NONOMURA
domiciled at
66-1-D, Nishiohashi
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0831
Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Osamu Ohmori
Osamu OHMORI
domiciled at
2-4-6-406, Sengen
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0047
Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Ichiro Umemura
Ichiro UMEMURA
domiciled at
2-3-7-406, Ninomiya
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0061
Japan

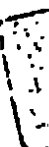
FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Klaus HINTERDING
domiciled at
Am Oelbachgraben 6
79599 Wittlingen
Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Christos PAPAGEORGIOU
domiciled at
Rue Castelnau 25b
68400 Riedelsheim
France

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Registered No.

NOTARIAL CERTIFICATE

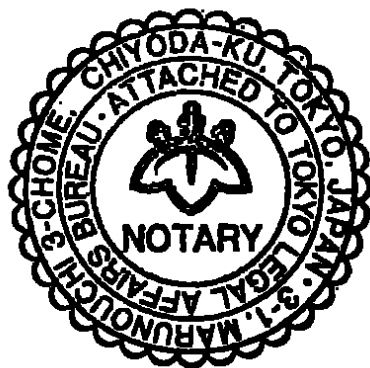
This is to certify that Miyoko Tajima, an agent of
Toshiyuki HONDA, Naoko MATSUURA, Kazuhiko NONOMURA, Osamu OHMORI
and Ichiro UMEMURA has stated in my very presence that said,
Toshiyuki HONDA, Naoko MATSUURA, Kazuhiko NONOMURA, Osamu OHMORI
and Ichiro UMEMURA acknowledged themselves to have signed to
the attached document.

Dated this 13th day of September, 2004



Masayoshi Seto

MASAYOSHI SETO
NOTARY



同綴の譲渡証における作成名義本多利幸、松浦尚子、野々村和彦、大森修及び梅村一郎の代理人田島美代子は、当職の面前で、本人が作成名義人の署名を自認していると陳述した。以下余白

よって、これを認証する。

平成16年 9月 13日、本公証人役場において

東京法務局所属
公証人
Notary

田島 正義
MASAYOSHI SETO

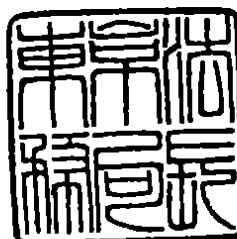
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成16年 9月 13日

東京法務局長

石井政治



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by MASAYOSHI SETO
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of
5. at Tokyo
6. SEP. 13. 2004
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 04- № 007140
9. Seal/stamp:
10. Signature



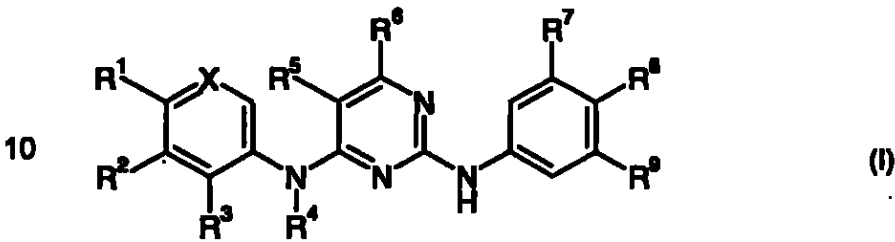
S. Hagiwara

Shinichi HAGIWARA

For the Minister for Foreign Affairs

RESUMEN

Se proporcionan compuestos de la fórmula I, en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se indican en la reivindicación 1, útiles en trastornos en donde la inhibición de ZAP-70 y/o Syk juega un papel importante o causados por un mal funcionamiento de las cascadas de señal conectadas con FAK.



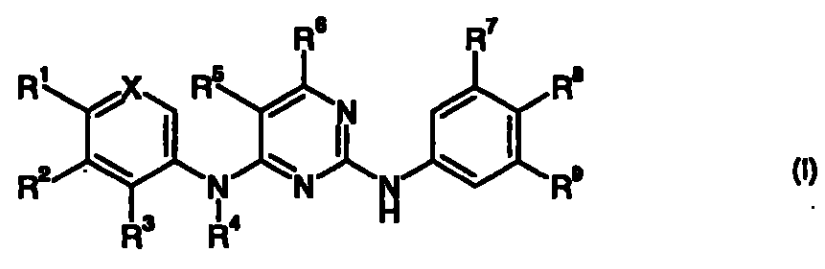
DERIVADOS DE 2,4-DIAMINOPIRIMIDINA

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a derivados de pirimidina, a procedimientos para su producción, su uso, a farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

 Más particularmente, la presente invención proporciona en un primer aspecto, un compuesto de la fórmula I:

10



15 en donde:

 X es =CR⁰- o =N-;

 cada uno de R⁰, R¹, R², R³ y R⁴ independientemente es hidrógeno; hidroxil; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alqueno de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; arilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, que opcionalmente pueden
25 estar sustituidos sobre el anillo a través de hidroxil, alcoxi de 1 a 8

átomos de carbono, carboxi o alcóxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono;

o R^3 y R^4 forman en conjunto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los cuales están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros y que comprenden además 1, 2, o 3 átomos heterogéneos seleccionados de N, O, y S;

o cada uno de R^1 , R^2 y R^3 , independientemente es halógeno; haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; haloalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; arilo; arilalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; heteroarilo; heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros; nitro; carboxi; alcóxicarbonilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquilcarbonilo de 2 a 8 átomos de carbono; -N(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)C(O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; -N(R^{10}) R^{11} ; -CON(R^{10}) R^{11} ; -SO₂N(R^{10}) R^{11} ; o alqueno de 1 a 4 átomos de carbono -SO₂N(R^{10}) R^{11} ; en donde cada uno de R^{10} y R^{11} independientemente es hidrógeno; hidroxí; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono; (alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-carbonilo; arilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, el

cual está opcionalmente sustituido sobre el anillo a través de hidroxí, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, carboxi o alcóxicarbonilo de 2 a 8 átomos de carbono; o un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros;

o R^1 y R^2 forman junto los átomos de carbono a los cuales
5 están unidos, arilo o un residuo de heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1 o 2 átomos de carbono heterogéneos seleccionados de N, O, y S: o

cada uno de R^5 y R^6 independientemente es hidrógeno, halógeno; ciano; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; haloalquilo de
10 1 a 8 átomos de carbono; alquénilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquínilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; arilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

15 cada uno de R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno; hidroxí; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alquénilo de 2 a 8 átomos de carbono; haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8
20 átomos de carbono; arilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono; $-Y-R^{12}$, en donde Y es un enlace directo o, O, y R^{12} es un anillo heterocíclico de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido, que comprende 1, 2 o 3 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S; carboxi; (alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono)-carbonilo; $-N$ (alquilo de 1 a 8 átomos de
25 carbono)-CO-NR¹⁰R¹¹; -CONR¹⁰R¹¹; $-N(R^{10})(R^{11})$; $-SO_2N(R^{10})R^{11}$; o R^7

y R^7 o R^8 y R^9 , respectivamente forman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un heteroarilo de 5 o 6 miembros comprendiendo 1, 2 o 3 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S; o un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros;

5 en forma libre o en forma de sal.

Cualquier arilo puede ser fenilo, naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, de preferencia fenilo. El heteroarilo es un anillo heterocíclico aromático, por ejemplo, un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, opcionalmente condensado a 1 o 2
10 anillos de benceno y/o a un anillo heterocíclico adicional.

Cualquier anillo heterocíclico puede ser saturado o no saturado y opcionalmente condensado a uno o dos anillos de benceno y/o a un anillo heterocíclico adicional.

Ejemplos de anillos heterocíclicos o heteroarilo incluyen, por
15 ejemplo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, piridilo, purinilo, pirimidinilo, N-metil-aza-cicloheptan-4-ilo, indolilo, quinolilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, benzotiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo; benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, indanilo, oxadiazolilo, pirazolilo, tiazolilo, y
20 tetrazolilo. Preferiblemente los anillos heterocíclicos o heteroarilo son morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, piridilo, N-metil-aza-cicloheptan-4-ilo, tiazolilo, imidazolilo y tetrazolilo.

Cuando R^7 y R^8 o R^8 y R^9 forman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos un anillo carbocíclico de 5 o 6
25 miembros, estos preferiblemente pueden ser ciclopentilo o

ciclohexilo.

Halo-alquilo es alquilo, en donde 1 o más H son reemplazados por halógeno, por ejemplo CF_3 .

Cualquier alquilo o porción alquilo puede ser lineal o
5 ramificado. El alquilo de 1 a 8 átomos de carbono de preferencia es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono preferiblemente es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. Cualquier alquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquilo, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo puede estar, a menos que se indique otra cosa, no
10 sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; OH; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; nitro; ciano; COOH ; carbamoilo; $\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$; $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; fenilo; fenilalquilo de 1 a 4 átomos
15 de carbono; heteroarilo de 5 o 6 miembros. Cuando el alquilo, alcoxi o alquenilo está sustituido, el sustituyente de preferencia está sobre el átomo C terminal. Cuando el anillo heterocíclico o el heteroarilo está sustituido, por ejemplo, como se discutió anteriormente, éste puede estar sobre uno o más átomos de carbono
20 en el anillo y/o el átomo de nitrógeno en el anillo cuando está presente. Ejemplos de un sustituyente sobre un átomo de nitrógeno de anillo son, por ejemplo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, carbamoilo, $\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia
25 alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

carbono, o fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Preferiblemente, el alquilo o alcoxi sustituido como R^7 , es alquilo o alcoxi sustituido en el átomo C terminal por OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un anillo heterocíclico. Cuando R^{10} o R^{11} es un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, éste puede ser, por ejemplo, tiazolilo.

El halógeno puede ser F, Cl, Br, o I.

De preferencia, en su mayoría uno de R^1 , R^2 o R^3 es $CONR^{10}R^{11}$ o $SO_2NR^{10}R^{11}$, muy preferiblemente $SO_2NR^{10}R^{11}$.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, sales de adición con, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, ácidos trifluoroacético o ácido clorhídrico, o sales que se pueden obtener cuando comprenden un grupo carboxi, por ejemplo, con una base, por ejemplo, sales alcalinas tales como sales de sodio, potasio, o sales de amonio sustituido o no sustituido.

En la fórmula I, se prefieren independientemente los siguientes significados, ya sea colectivamente o en cualquier combinación o sub-combinación:

- (a) X es $=CR^0$;
- (b) R^0 es hidrógeno; halógeno, por ejemplo, Cl; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o etilo; alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi; de preferencia hidrógeno;
- (c) R^1 es hidrógeno; halógeno, por ejemplo, Cl o F; OH;

- alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o etilo; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido, por ejemplo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido terminalmente con OH; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$; $-\text{N}(\text{alquilo de 1 a 4 átomos de carbono})\text{C}(\text{O})$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido sobre un átomo de N en el anillo (cuando es posible); alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi; arilo, por ejemplo, fenilo; o forma junto con R^2 y los átomos C a los cuales R^1 y R^2 están unidos, un arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, el último comprendiendo 1 o 2 átomos de nitrógeno;
- (d) R^2 es hidrógeno; hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o etilo; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido, por ejemplo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con OH- o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, terminalmente; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; $-\text{CON}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$; o forma junto con R^1 y los átomos C a los cuales R^1 y R^2 están unidos, un arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, el último comprendiendo 1 o 2 átomos de nitrógeno;
- (e) R^3 es hidrógeno; halógeno, por ejemplo, Cl, Br; hidroxilo; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o etilo; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido, por

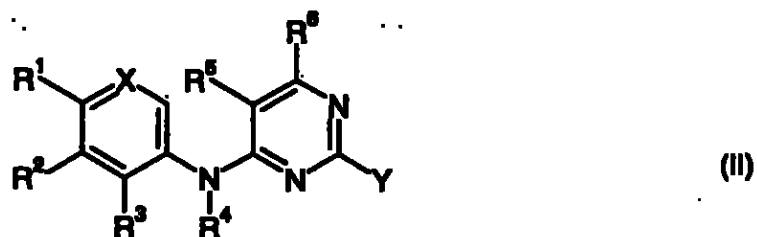
- ejemplo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido terminalmente con OH; carboxi; $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$; un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido sobre un átomo de nitrógeno de anillo (cuando es posible); o forma junto R^4 y los átomos N y C a los cuales R^3 y R^4 están unidos, un anillo heterociclo de 6 miembros;
- 5
- (f) R^4 es hidrógeno; o forma junto con R^3 y los átomos N y C a los cuales R^3 y R^4 están unidos, un anillo heterocíclico de 6 miembros; preferiblemente hidrógeno;
- 10
- (g) R^5 es hidrógeno; halógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o CF_3 ;
- (h) R^6 es hidrógeno;
- (i) R^7 es hidrógeno; hidroxí; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido, por ejemplo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido terminalmente con OH; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido, por ejemplo, sustituido terminalmente por OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un anillo heterocíclico; $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$; $-\text{Y}-\text{R}^{12}$; CF_3 ; o R^7 forma junto con R^8 y los átomos C a los cuales R^7 y R^8 están unidos, un residuo heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, unido mediante un puente a través de $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$ o $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$;
- 15
- 20
- 25

- (k) R^6 es hidrógeno; hidroxil; alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; carboxi; un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente substituido sobre un átomo de CON en el anillo; N(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-CO-NR¹⁰R¹¹; o forma con R⁷ o R⁸ y los átomos C a los cuales R⁷ y R⁸ o R⁸ y R⁹, respectivamente, están unidos, un residuo heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, unido mediante un puente a través de -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -NH-N=N o -N=N-NH-;
- (l) R^9 es hidrógeno; alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; NR¹⁰R¹¹; o forma con R⁸ y los átomos C a los cuales R⁸ y R⁹ están unidos un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, unido mediante puente a través de -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -NH-N=N o -N=N-NH-;
- (m) uno de R¹⁰ y R¹¹, independientemente, es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y el otro es hidrógeno; OH; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono substituido, por ejemplo, terminalmente substituido por OH, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un anillo heterocíclico; alqueno de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; hidroxialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; o un anillo heterocíclico de 5 miembros.

R^3 es preferiblemente $SO_2NR^{10}R^{11}$.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

5



10 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y X son como se definieron anteriormente, e Y es un grupo saliente, de preferencia halógeno tal como bromo, yodo, o en particular cloro; con un compuesto de la fórmula III:

15



en donde R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente;

y recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o

20 en forma de una sal, y, cuando se requiera, convertir el compuesto de la fórmula I obtenido en forma libre a la forma de sal deseado o viceversa.

El procedimiento puede ser realizado de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en los
25 Ejemplos 1 a 4.

El compuesto de la fórmula II utilizado como material de partida, puede ser obtenido haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV:



con un compuesto de la fórmula V:



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y, y X son como se definieron anteriormente.

15 Los compuestos de la fórmula IV y V son conocidos o pueden ser producidos de acuerdo con procedimientos conocidos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin ninguna limitación.

Se emplean las siguientes abreviaturas: APC = aloficocianina,
 20 BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, ADNc = ADN complementario, DCM = diclorometano, DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = dimetilformamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, DMF = dimetilformamida; Pmc = 2,2,5,7,8-pentametilcromano; tBu = ter-
 25 butilo; DIPCDI = N,N'-diisopropildiimida; DTT = 1,4-ditio-D,L-treitol;

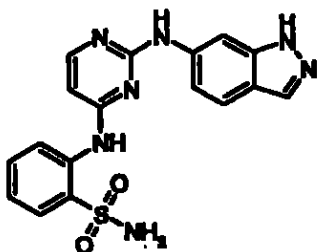
ADN = ácido desoxirribonucleico, EDTA = ácido etilenodiaminotetraacético; Lck = cinasa de tirosina de proteína de célula T linfóide, LAT-11 = enlazador para la activación de célula T, RT = temperatura ambiente; RT-PCR = reacción de cadena de polimerasa de transcripción inversa, MS = ión molécula (por ejemplo, $M+H^{1+}$) determinado a través de espectroscopia de masas de electroaspersión; Eu = europio; ZAP-70 = proteína de 70 kD asociada con la cadena zeta, SyK = a cinasa de tirosina de proteína p72syk; SA = estreptavidina.

10

EJEMPLO 1

2-[2-(1H-indazol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]- bencensulfonamida

15



(a) 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencensulfonamida: A una suspensión de 8.52 g (49.47 mmoles) de 2-aminobencensulfonamida en 200 ml de isopropanol se agregaron 22.1 g (148.42 mmoles, 3 equivalentes) de 2,4-dicloropirimida y 20 ml de 10 M de ácido clorhídrico (200 mmoles, 4 equivalentes). La suspensión se agitó a 60°C durante 2 horas y 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 2 litros de acetato de etilo y se agregaron 500 ml de agua. El pH

25

se ajustó a 8-9 a través de la adición de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a un volumen de 300 ml. Se formó un precipitado cristalino y se removi6 a través de filtración (producto lateral). El filtrado se filtrado a 100 ml después de lo cual el producto se cristalizó para dar 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencensulfonamida (97% de pureza a través de HPLC). El licor madre de esta cristalización además se purificó a través de cromatografía de columna y cristalización para dar 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencensulfonamida adicional.

(b) 2-[2-(1H-indazol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencensulfonamida: a una suspensión de 7.25 g (25.46 mmoles) de 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencensulfonamida y 4.07 g (30.55 mmoles, 1.2 equivalentes) de 6-aminoindazol en 400 ml de isopropanol se le agregaron 300 ml de HCl* concentrado (130 ml, 5 equivalentes). La suspensión se llevó a reflujo durante 4 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 1.5 litros de acetato de etilo y se agregó 1 litro de agua. El pH se ajustó a 8-9 a través de la adición de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a un volumen de 300 ml. Se formó un precipitado cristalino (1.01 g) y se removi6 a través de filtración (producto lateral). El filtrado se purificó a través de cromatografía sobre 200 g del gel de sílice

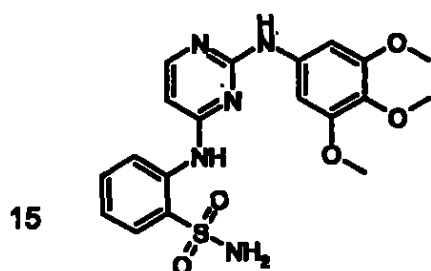
eluyendo con acetato de etilo/metanol, 95/5 v/v. Después se la evaporación se formaron cristales, los cuales se filtraron para el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.43 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.40 (d, 1H).

MS m/z (%): 382 (M+H, 100).

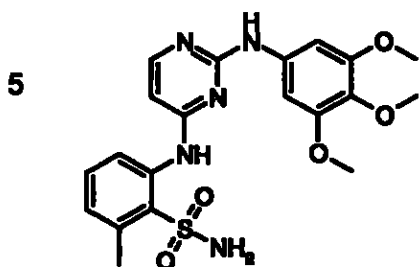
EJEMPLO 2

10 2-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]- bencensulfonamida



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-bencensulfonamida como se describió en el Ejemplo 1 utilizando 3,4,5-trimetoxi-fenilamina en lugar de 6-aminoindazol en el paso (b).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.40 (d, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.62 (s, 3H). MS m/z (%): 432 (M+H, 100).

EJEMPLO 3**2-metil-6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-
bencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó como se describió en el

10 Ejemplo 1 con la diferencia de que en el paso (a) se utilizó 2-amino-6-metil-bencensulfonamida en lugar de 2-aminobencensulfonamida. La 2-amino-6-metil-bencensulfonamida puede ser preparada como se describió por Girard, Y., y otros, J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1979, 4, 1043-1047; bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó gota

15 gota m-toluidin (32.1 g, 32.5 ml, 0.30 mmoles) a una solución de disocianato de clorosulfonilo (51.3 ml, 83.6 g, 0.59 mmoles) en 400 ml de nitroetano a -55-49°C. El baño frío se removió y la mezcla se dejó calentar a -8°C, después de lo cual se agregó cloruro de aluminio (51 g, 0.38 mmoles). El calentamiento de la mezcla a 100°C

20 durante 20 minutos formó una solución café claro, la cual se enfrió a temperatura ambiente y se vació sobre hielo. Después de la filtración, lavado con agua de hielo y éter dietílico, el precipitado se recogió y se disolvió en 300 ml de dioxano. Se agregaron 1000 ml de agua y 1500 ml de HCl concentrado para formar una suspensión, a

25 cual se calentó a 120°C durante 18 horas. Después de enfriar a

temperatura ambiente, la solución café claro se lavó con éter dietílico/hexano (1400 ml, 1/1 v/v) y se ajustó a un pH = 8 a través de la adición de carbonato de sodio. La extracción utilizando acetato de etilo (2 x 1000 ml), el lavado de la fase orgánica con 500 ml de agua y 500 ml de salmuera, el secado (sulfato de magnesio) y la concentración produjeron un sólido café, el cual se purificó a través de cromatografía de sílice utilizando cloruro de metileno/etanol (100/1 v/v) para producir el producto deseado como un sólido blanco. Punto de fusión: 72-75°C (propan-2-ol);

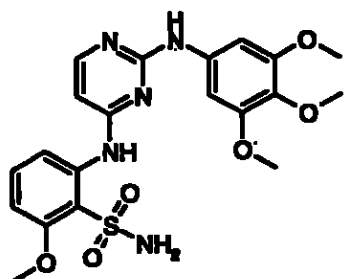
- 10 ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.64 (s, 3H, Me), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 6H, OMe), 6.31 (d, J = 5Hz, 1H, pirimidina CH), 7.07 (d, J = 8Hz, 1H, arom. CH), 7.15 (s, 2H, arom. CH), 7.40 (t, J = 8Hz, 1H, arom. CH), 7.65 (s, 2H, SO₂NH₂), 8.04 (d, J = 8Hz, 1H, arom. CH), 8.12 (d, J = 5Hz, 1H, pirimidina CH), 9.14 (s, 1H, NH), 9.40 (s, 1H, NH).
- 15 MS (ES⁺) m/z 446 (MH⁺), 468 (MNa⁺)
MS (ES⁻): 444 (M-H)⁻.

EJEMPLO 4

2-metoxi-6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencensulfonamida

20

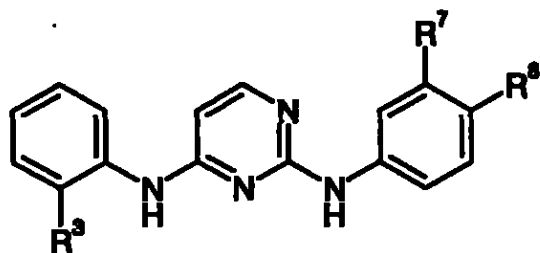
25



El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 1, con la diferencia de que en el paso (a) se utilizó 2-amino-6-metoxi-bencensulfonamida en lugar de 2-amino-6-metil-bencensulfonamida.

5 Se puede preparar 2-amino-6-metoxi-bencensulfonamida a partir de 12.3 g de meta-anisidina siguiendo un procedimiento análogo como se describió en el Ejemplo 1a. NMR (400 MHz, DMSO-
10 d_6): δ 3.62 (s, 3H, OMe), 3.69 (s, 6H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 6.31 (d, J = 5Hz, 1H, pirimidina CH), 6.86 (d, J = 8Hz, 1H, arom. CH), 7.12 (s, 2H, arom. CH), 7.43 (t, J = 8Hz, 1H, arom. CH), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 8.11 (d, J = 5Hz, 1H, arom. CH), 8.11 (d, J = 5Hz, 1H, pirimidina CH), 9.18 (s, 1H, NH), 9.79 (br, 1H, NH)
MS (ES⁺) m/z 462.2 (MH⁺), 468 (MNa⁺)
MS (ES⁻): 460.3 (M-H)⁻.

15 Los compuestos de la fórmula X₁:



20

en donde R³, R⁷ y R⁸ son como se definieron en el Cuadro 1, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

25

CUADRO 1

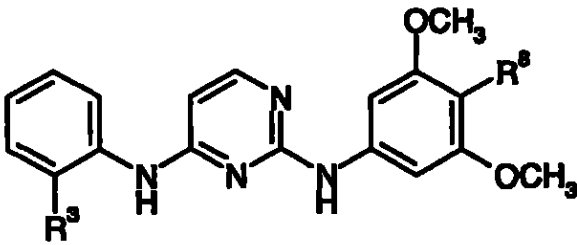
Ejemplo	R ²	R ¹	R ³	Datos MS		
				*ES+	*ES-	*EI
5	5	-OH	-O-(1-metil-azadiclohept-4-ilo	-H	406	404
	6	-SO ₂ NH ₂	-O(1 -metil-azadiclohept-4-ilo	-H	489.3	
	7	-SO ₂ NH ₂	-O-2-(1-metil-azadipent-2- il -etilo	-H	489.3	
	8	-OH	-O-2-(1-piperidil)-etilo	-OCH ₃	436.3	434.4
	9	-OH	-O-2-(1-metil-azadipent-2-il- etilo	-H	406	404
10	10	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-OCH	486	484
	11	-SO ₂ NH ₂	-O-2-(1-piperidil)-etilo	-OCH	489.2	487.3
	12	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-metil-imidazol-1- llo	-H	486	484
	13	-OH	-O-2-1-1,2,4-triazolil -etilo	-H	390	388
	14	-OH	-O-2-hidroetilo	-OCH	369.4	367.3
15	15	-SO ₂ NH ₂	-O-2-hidroetilo	-OCH		431
	16	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-OCH		
	17	-SO ₂ NH ₂	-O-2-{1-(1,2,4-triazolil)}-etilo	-H		452
	18	-SO ₂ NH ₂	-NH-N=N-		381	
	19	-SO ₂ NHCH ₃	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-OCH	496	494
20	20	-SO ₂ NH ₂	-O-2-(1-piperidil)-etilo	-H	469	467
	21	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-H	452	450
	22	-OH	-O-2-(1-piperidil)-etilo	-H	406	
	23	-COOH	-4-morfolino	-H		
	24	-OH	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-OCH ₃	433	431
25	25	-SO ₂ NHCH ₃	-CH=N-NH-		396	394
	26	-SO ₂ NH ₂	-O-2-(4-morfolino)etilo	-H	471	469
	27	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	-OCH ₃	402	400
	28	-OH	-O-2- 4-morfolino)etilo	-H	408	406
	29	-SO ₂ NH ₂	-CH=N-NH-		381	
20	30	-SO ₂ NHCH ₃	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-H		
	31	-COOH	amino	-H	322	
	32	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-H	466.2	464.3
	33	-COOH	-N CH ₃	-H		
	34	-5-(1,2,3,4- tetrazolilo	-NH-C(O)CH ₃	-H	388	386
	35	-SO ₂ NHCH ₃	-NH-N=CH			
	36	-COOH	-OH	-H		
	37	-COOH	-H	-4-piperidil		
	38	-COOH	-CH ₂ -OH	-H		
	39	-OH	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-OCH ₃		

5

40	-SO ₂ NH-CH ₂ -CH ₂ -OH	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-H	496	494	
41	-C(O)NH ₂	amino	-H	321		
42	-SO ₂ NH ₂	-CH=CH-NH-		381		
43	-5-(1,2,3,4-tetrazolilo	-NHCH ₂ -3-piridilo	-H		435	
44	-SO ₂ NH ₂	-NH-CH=CH-		379		
45	-COOH	-H	-4 morfolino			
46	-COOH	-H	-1-(4-amino) piperidilo			
47	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	-H	372	370	
48	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	(-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-H	480	478	

Los compuestos de la fórmula X₂:

10



15 en donde R³ y R⁸ son como se definieron en Cuadro 2, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

CUADRO 2

20

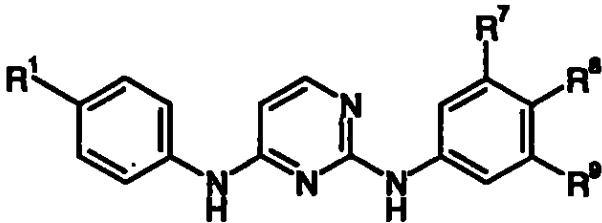
Ejemplo	R ³	R ⁸	Datos MS	
			*ES+	*ES-
49	-COOH	-OCH ₃	397	395
50	-SO ₂ NH ₂	-OH		
51	-SO ₂ NHCH ₃	-OCH ₃		
52	-5-(1,2,3,4-tetrazolilo)	-OCH ₃	421	
53	-SO ₂ NH-ciclopropilo)	-OCH	472.2	470.3

25

54	-C(O)NHOH	-OCH ₃	412	410
55	-SO ₂ NH-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	476	474
56	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	460.3	458.3
57	-OH	-OCH	369	367
58	-SO ₂ NH-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH	474	472
59	-CH ₂ OH	-OCH		
60	-SO ₂ NH ₂	-H	402	

5

Los compuestos de la fórmula X₃:



10

en donde R¹, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definieron en el Cuadro 3, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

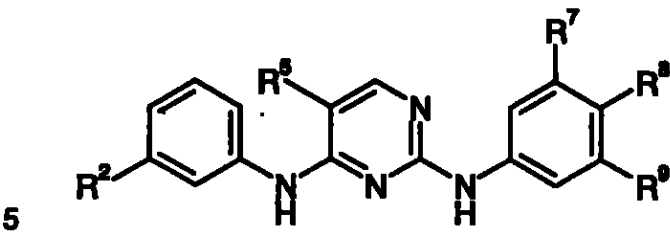
15

CUADRO 3

Ejemplo	R ¹	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS	
					*ES+	*ES-
61	-SO ₂ NH-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-N(CH ₃)-C(O)CH	-H		
62	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	-OCH	-OCH ₃		
63	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolio	-OCH ₃	-H		
64	-SO ₂ NH-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	520	518
65	-N(CH ₃)-C(O)CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	424	422
66	-CH ₂ CH ₂ -OH	-SO ₂ NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-H		
67	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	-H	-OCH		
68	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolio	-H	-H		
69	-CH ₂ CH ₂ -OH	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolio	-H	-H		
70	-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-H	-OCH ₃		
71	-SO ₂ NH ₂	-OH	-H	-H		
72	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolio	-H	-H		
73	-SO ₂ NH-2-thiazolio	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	515	513

25

Los compuestos de la fórmula X₄:



en donde R², R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definieron en el Cuadro 4, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

10

CUADRO 4

15

20

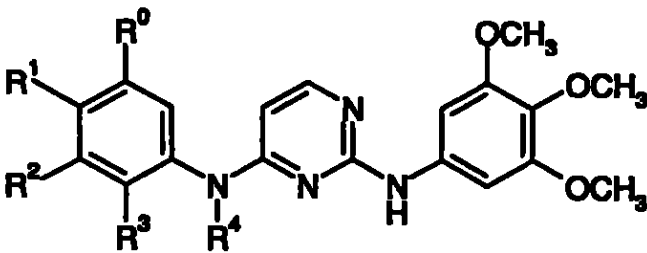
25

Ejemplo	R ²	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS	
						*ES+	*ES-
74	-SONH-2-propenil	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	472	470
75	-SOCH ₃	-H	-OCH ₃	-OCH	-OCH ₃		
76	-OH	-H	-O-(1-metil)-azaciclohept-4-il	-H	-H	408.3	404.3
77	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-H	389	387
78	-SO ₂ NH ₂	-Br	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	510.1/ 512.1	508.1/ 510.2
79	-SO ₂ NH ₂	-H	-CH=N-NH-		-H	382	
80	-SO ₂ NH ₂	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH	-OCH	446	444
81	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-OCH ₃	-H	462	460
82	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidilo	-OCH ₃	-H	436.3	434.3
83	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-OCH ₃	-H	419	417
84	-SONH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-H	-H	462	450
85	-CH ₃	-C=N	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	382	
86	-SO ₂ NH ₂	-H	-NH=N-CH-		-H	382	
87	-OH	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	389	387
88	-SO ₂ NHCH ₃	-CH	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH	460	458
89	-OH	-H	-OH	-COOH	-OCH		
90	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidilo	-H	-H	408	404
91	-SO ₂ H-2-propenil	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-H	-H	482.3	480.3
92	-SO ₂ NH ₂	-Br	-O-CH ₂ CH ₂ -1-(1-metil)-imidazolilo	-H	-H	544.1/ 546	542/ 544.2
93	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH-CH ₂ -OH	-OCH ₃	-H		
94	-OH	-H	-O-(1-metil)-azaciclohept-2-ilo	-H	-H		
95	-OH	-H	-O-CH ₂ CH-1-imidazolilo	-H	-H	389	387

5

96	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-OCH ₃	-H	433.4	431.4
97	-SONH ₂	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃		
98	-OH		-OCH ₃	-OCH ₃	-H	339	337
99	-SO ₂ NHCH ₂ -CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	488	488
100	-SO ₂ NH-CH	-CH	-O-CH-CH ₂ -1-imidazolilo	-OCH	-H	510	508
101	-SO ₂ NHCH ₂ -CH ₂ CH ₂ CH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-H	-H	08	508
102	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -4-morfolino	-H	-H	408	
103	-OH	-H	-NH-N-CH-		-H	319	317
104	-OH	-H	-CHN-NH-		-H	319	317
105	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-H	-H		
106	-SO ₂ NH-CH ₃	-CH ₂ -CH	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	474.3	472.3
107	-SO ₂ NH ₂	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃		

10 Los compuestos de la fórmula X₅:



15

en donde R⁰, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en el Cuadro 5, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

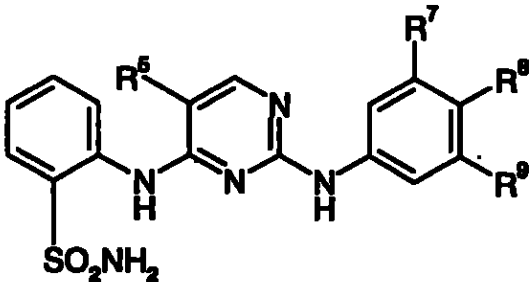
20

25

CUADRO 5

Ejemplo	R ⁰	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Datos MS	
						*ES+	*ES-
108	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-H		
109	-H	nitro	-H	-OH	-H	414	412
110	-H	-N=CH-CH=CH-	-H	-H	-H		
111	-H	-CH=N-NH-	-H	-H	-H	393	391
112	-H	-NH-N=CH-	-H	-H	-H	393	
113	-H	-H	-OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	409	407
114	-CH ₃	-H	-CH ₃	-OH	-H	397	
115	-H	fenilo	-H	-SO ₂ NH ₂	-H	508	508
116	-CH ₃	-H	-H	-SO ₂ NH ₂	-H	446	444

Los compuestos de la fórmula X₆:

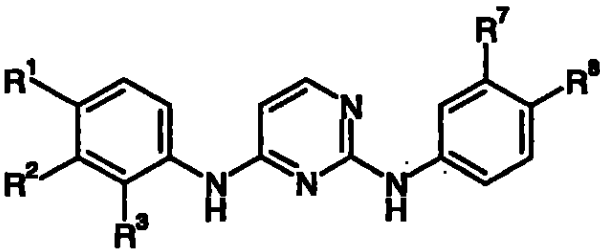


en donde R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en el Cuadro 6, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

CUADRO 6

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	ES+	ES-
117	-CH ₃	O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolilo	-H	-H		468	
118	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃		460	458
119	-Br	-NH-N=CH-		-H		461	
120	-CH ₃	O-CH-CH ₂ -1-imidazolilo	-OCH	-H		498	
121	-CH ₃	-OCH	-OCH ₃	-OCH ₃		448	
122	-CH ₃	-N=N-NH-		-H		397.2	395.2
123	-CH ₃	O-CH ₂ CH ₂ -1-metil-imidazol-1-ilo	-H	-H		480	
124	-Br	-CH=N-NH-		-H		461.3	458.1/460
125	-CH ₃	-NH-N=CH-		-H		398	
126	-Br	-OCH ₂ CH ₂ -(4-metil-piperazín-1-ilo)	-H	-H		562/564	560/562

Los compuestos de la fórmula X₇:

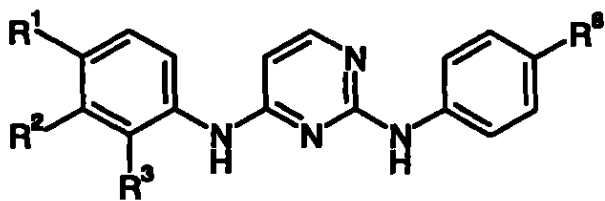


15 en donde R¹, R², R³, R⁷ y R⁸ son como se definen en el Cuadro 7, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

CUADRO 7

	Ej.	R'	R"	R'	R'	R"	*ES+	*ES-
5	127	-OCH ₃	-OH	-H	-OH	-OCH ₃		
	128	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolio	-H	466	464
	129	-OCH ₃	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolio	-OCH ₃		
	130	-OCH ₃	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	399	397
	131	-OCH ₃	-O	-H	-O(1-metil-azaclohept-4-ilo	-H	436	
	132	-CH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolio	-H	466	464
	133	-OCH ₃	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -(1-metil)- azaclohept-2-ilo	-H	436	434
	134	-OCH ₃	-OH	-H	-CF ₃	-H		
	135	-N=CH-CH=CH-		-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolio	-OCH ₃		
	136	-OCH	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolio	-OCH ₃	483	481
10	137	-OCH ₃	-O	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidilio	-OCH ₃	466.4	464.4
	138	-CH=N-NH-		-H	-NH-N=CH			
	139	-CH=N-NH-		-H	-CH=N-NH			
	140	-OCH ₃	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidilio	-H	436	434
	141	-H	-OCH ₃	-SONH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-pirolidinilo	-H	485.3	483.3
	142	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-pirolidinilo	-CH	499.2	497.3
	143	-H	-OCH ₃	-SONH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -marfano	-OCH ₃	545.2	545.3
	144	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -(4-metil- piperazin-1-ilo)	-OCH ₃	572.2	570.3
	145	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidinilo	-H	499.2	497.3
	146	-CH ₃	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH-CH-CH-1-pirolidinilo	-OCH	543.2	
15	147	-CH ₃	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH-1-pirolidinilo	-H	513.2	511.2
	148	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidinilo	-H	527.2	525.3
	149	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-N-CH	-OCH	429.3	427.3
	150	-CH ₃	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH-1-pirolidinilo	-OCH ₃	527.2	525.3
	151	-OCH	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH-CH ₂ -1-pirolidinilo	-OCH	529.2	527.3
	152	-H	-F	-SO ₂ NH ₂	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	433.1	
	153	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -(1-metil-pirolidin- 2-ilo)	-H		
	154	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	432.2	430.2
	155	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -(1-metil-pirolidin- 2-ilo)	-OCH ₃	513.2	511.3
	156	-OCH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidinilo	-H	499.2	497.3
20	157	-OCH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-pirolidinilo	-OCH ₃	515.2	513.2
	158	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	446.2	444.2
	159	-OC ₂ H ₅	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-pirolidinilo	-CH ₃	513.3	511.3
	160	-OCH ₃	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -(4-metil- piperazin-1-ilo)	-OCH ₃	574.2	572.2
	161	-H	-Cl	-SO ₂ NH ₂	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	-H	474.5	472.5
	162	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -(4-ciclopentil- piperazin-1-ilo)	-H	552.3	550.3
	163	-CH=CH- CH=CH-	-SO ₂ NH ₂	-(4-metil- piperazin-1- ilo)	-H	490.5	488.4	
	164	-H	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -piperazin-1-ilo	-H	470.2	468.3
	165	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-OCH ₃	402.2	400.2
	166	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -(4-bencil- piperazin-1-ilo)	-H	590.3	588.3
	167	-CH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-pirolidinilo	-H	489.2	487.3
	168	-Br	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidinilo	-H	549.1	547.2

Los compuestos de la fórmula X₈:



5

en donde R¹, R², R³ y R⁶ son como se definieron en el Cuadro 8, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

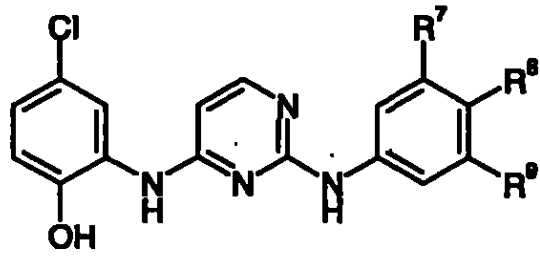
10

CUADRO 8

Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	*ES+	*ES-
169	4-morfolino	-H	-H	-H		
170	-CH=N-NH-	-H	-H	-H	363	361
171	-OCH ₃	-OH	-H	-H		
172	-CH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	446	

15

Los compuestos de la fórmula X₉:



20

en donde R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en el Cuadro 9, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

25

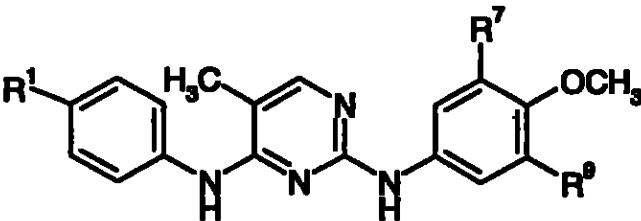
CUADRO 9

5

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	*ES+	*ES-
173	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidilo	-OCH ₃	-H	470.3	468.3
174	-O-(1-metil-azadeclohept-4-ilo	-H	-H	440	
175	-O-(1-metil-azaciclopent-2-ilo	-H	-H	440	438
176	-O-CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -1-imidazolio	-OCH ₃	-H	467	465
177	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃		
178	-O-CH ₂ CH ₂ -1-,2,4-triazolio	-H	-H	424	422
179	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidilo	-H	-H		
180	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-H		
181	-O-CH ₂ CH ₂ -4-morfolino	-H	-H	442	440
182	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolio	-H	-H	-H	

10

Los compuestos de la fórmula X₁₀:



15

en donde R¹, R⁷ y R⁹ son como se definieron en el Cuadro 10, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

20

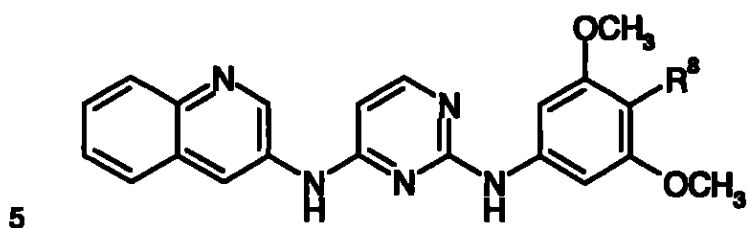
CUADRO 10

25

EJ	R ¹	R ²	R ³	*ES+	*ES-
183	-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-OCH ₃	411	409
184	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolio	-H	496.3	494.3

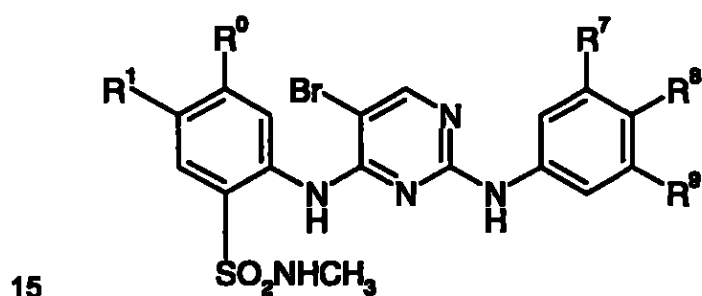
28

Los compuestos de la fórmula X_{11} :



en donde R^8 es $-OCH_3$ (Ejemplo 185) o $-OH$ (Ejemplo 186), se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

10 Los compuestos de la fórmula X_{12} :



en donde R^0 , R^1 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definen en el Cuadro 12, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

20

25

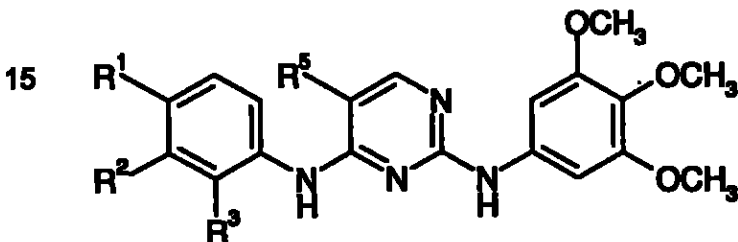
CUADRO 12

5

Ejemplo	R ⁰	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
187	-H	-H	-H	-SO ₂ NH	-H
188	-H	-H	-H	-H	-CH ₃
189	-H	-H	-H	-CH ₃	-H
190	-H	-F	-OCH ₃	-OCH	-OCH ₃
191	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
192	-H	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃
193	-H	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H
194	-H	-H	-H	-H	-N(CH ₃) ₂
195	-H	-H	-OCH CH ₃ 2	-H	-H
196	-H	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H
197	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H
198	-H	-H	-H	-CH=N-NH	
199	-H	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-OCH ₃
200	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
201	-H	-H	-H	-H	-H
202	-CH ₃	-Cl	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
203	-H	-H	-H	-H	-CF ₃
204	-Cl	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
205	-H	-H	-H	-NH-CH=N	
206	-H	-H	-H	-N(-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -4-morfolino)-CH=CH	
207	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -		-H

10

Los compuestos de la fórmula X₁₃:

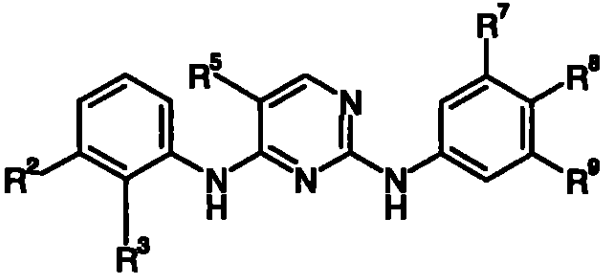


en donde R¹, R², R³ y R⁵ son como se definen en el Cuadro 13, se
pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero
utilizando los materiales de partida apropiados.

CUADRO 13

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	*ES+	*ES-
208	-H	-H	-SO ₂ NHCH ₃	-CF	514.0	
209	-H	-H	-SO ₂ NHC ₃ H ₇	-Br		
210	-H	-H	-SO ₂ NH-CH ₂ CH-ciclopropilo	-Br		
211	-H	-H	-SO ₂ NHCH ₃	-CH		
212	-H	-H	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-Br		
213	-H	-H	-SO ₂ NHCH ₃	-Cl		
214	-H	-H	-SO ₂ NHCH ₃	-I		
215	-H	-H	-SO ₂ NHCH ₃	-Br		
216	-CH ₃	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	478	474
217	-H	piperidino	-SO ₂ NH ₂	-H	515.5	513.4
218	-H	morfolino	-SO ₂ NH ₂	-H	1517.4	1515.4
219	-H	-C ₂ H ₅	-SO ₂ NH ₂	-H		
220	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-Cl		
221	-H	-CH ₃	-SO ₂ NHCH ₃	-H	480.4	
222	-H	fenilo	-SO ₂ NH ₂	-H	506.2	506.3

Los compuestos de la fórmula X₁₄:



en donde R², R³, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en el Cuadro 14, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

CUADRO 14

EL	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	R ⁵	R ⁶	*ES+	*ES-
223	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-H	-CH=N-N(CH ₃)-			424
224	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	476.2	474.3
225	-OCH(CH ₃) ₂	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -piperidino	-OCH ₃	-H	551.2	555.3
226	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -(4-metil-piperazin-1-il)	-H	-H	514.3	512.3
227	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-morfolino	-OCH ₃	-H	487.1	485.2
228	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -piperidino	-OCH ₃	-H	527.3	
229	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinilo	-OCH ₃	-H	513.2	511.3
230	-O-CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		539	537
231	-(4-metil-piperazin-1-il)	-SO ₂ NH ₂	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	530.4	528.4
232	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH	-H	462.2	460.3
233	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-Br	-O-CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H		
234	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -(4-metil-piperazin-1-il)	-OCH ₃	-H	528.2	526.3
235	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-H	-H	443.2	441.3
236	-H	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinilo	-OCH ₃	-H	485.2	483.3
237	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-H	-N(CH ₃)-N=CH-		410	
238	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-CH	-OCH ₃	OCH ₃		
239	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-Br	-O-CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	538/540	
240	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-OCH ₃	-H	-H	402.2	400.2
241	-H	-SO ₂ NH ₂	-H	-H	-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	-H		

ES+ significa modo positivo de MS de electroaspersión; ES- significa modo negativo de MS de electroaspersión; y EL significa MS de impacto de electrones.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente

aceptables, exhiben valiosas propiedades farmacológicas cuando se prueban en ensayos in vitro, y de esta manera son útiles como farmacéuticos.

En particular, los compuestos de la invención exhiben actividad
5 inhibidora de ZAP-70 (proteína de 70 kD asociada con la cadena zeta), de cinasa de adhesión focal (FAK) y/o cinasas de tirosina de proteína Syk. Más particularmente, los compuestos de la invención no son activos en las cinasas de tirosina de las proteínas ZAP-70, FAK y/o Syk. La interacción de cinasa de proteína de la tirosina ZAP-
10 70, FAK y/o Syk de los compuestos de la invención puede ser demostrada por su habilidad para prevenir la fosforilación de, por ejemplo, LAT-11 (SEC ID NO:1) a través de cinasa de tirosina de la proteína ZAP-70, para prevenir la fosforilación de, por ejemplo, Biot-Y397 (SEC ID NO:2) a través de cinasa de tirosina de la proteína
15 FAK, y/o para prevenir la fosforilación de, por ejemplo, ácido glutámico polimérico-tirosina (Glu-Tyr) a través de cinasa de tirosina de la proteína Syk humana en, por ejemplo, solución acuosa, por ejemplo como se demuestra de acuerdo con los siguiente métodos de prueba.

20

1. Ensayos de cinasa libres de célula: ensayos de cinasa de ZAP-70 y Syk

Las ZAP-70, Lck y Syk están comercialmente disponibles de Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY.

25 Preparación de LAT-11 (SEC ID NO:1): El péptido LAT-11

utilizado como un sustrato en el ensayo de cinasa de ZAP-70 se puede preparar como se describe en el Ejemplo 1A de WO 02/12275, los contenidos de la cual, particularmente con referencia al Ejemplo 1A, se incorporan aquí por referencia.

5 **Ensayo de cinasa de ZAP-70:** Las actividades de los agentes de la invención se determinaron en un ensayo de cinasa de ZAP-70 homogéneo basándose en la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia de tiempo resuelto. En resumen, se incubaron 80 nM de ZAP-70 con 80 nM de Lck y 4 μ M de ATP en regulador de pH
10 de cinasa de ZAP-70 (20 mM Tris, pH 7.5, 10 μ M Na_3VO_4 , 1 mM DTT, 1 mM MnCl_2 , albúmina de suero de bovino al 0.01%, Tween 20) al 0.05%) durante 1 hora a temperatura ambiente en un tubo de polipropileno con silicón. Después, se agregó el inhibidor de Lck selectivo PP2 (4-amino-5-(4-cloro-fenil)-7-(t-butil)pirazolo[3,4-
15 d]pirimidina; Alexis Biochemicals) (concentración final de 1.2 μ M) y se incubó durante 10 minutos más. Se mezclaron 10 μ l de esta solución con 10 μ l del péptido biotinilado LAT-11 (1 μ M) como sustrato y 20 μ l de diluciones en serie de inhibidores y se incubaron durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción de la cinasa de
20 terminó con 10 μ l de una solución de 10 mM de EDTA en un regulador de pH de detección (20 mM de Tris, pH 7.5, albúmina de suero de bovino al 0.01%, Tween 20 al 0.05%). La fase de detección se realizó a través de la adición de 50 μ l del anticuerpo de anti-fosfotirosina marcado con europio (Eu) (por ejemplo, Eu-PT66; concentración final de 0.125 nM; Advant/Eallac) y 50 μ l de
25

estreptavidina-aloficocianina (SA-APC; concentración final de 40 nM) en regulador de pH de detección. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente se midió la fluorescencia, por ejemplo, en un aparato contador Victor2 Multilabel Counter (Wallac) a 665 nm. Se obtuvieron valores de antecedente (control bajo) en ausencia de muestras de prueba y ATP y se restaron de todos los valores. Las señales obtenidas en ausencia de muestras de prueba se tomaron como 100% (control alto) la inhibición obtenida en presencia de compuestos de prueba se calculó como el porcentaje de inhibición del alto control. La concentración de los compuestos de prueba que dan como resultado un 50% de inhibición (IC_{50}) se determinó a través de las curvas de dosis-respuesta. En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} en la escala de 10 nM a 2 μ M, de preferencia de 10 nM a 100 nM. El compuesto del Ejemplo 4 muestra un valor IC_{50} de 12 nM.

Ensayo de cinasa de Syk: Se determinaron las actividades de los agentes de la invención en un ensayo de cinasa de Syk heterogéneo basándose en la tecnología de fluoroinmunoensayo de lantánido de disociación mejorada (DELFI). Este método utiliza anticuerpos de anti-fosfotirosina marcados con quelatador de europio para detectar la transferencia de fosfato a través de Syk a un sustrato de ácido glutámico polimérico-tirosina (Glu, Tyr) colocado como cubierta sobre placas de microtitulación como se describe (Braunmaier AF, Yarwood DR, Sills MA, Lipson KE. Measurement of the protein tyrosine kinase activity of c-src using time-resolved

fluorometry of europium chelates. Anal. Biochem. 1996; 238 (2): 159-64). La cantidad de fosforilación después se cuantificó con fluorescencia de disociación mejorada, de tiempo resuelto. En resumen, se colocaron bajo cubierta 100 µl de poli(Glu, Tyr) (4:1; 2 µg/ml en salina regulada en su pH con fosfato, PBS) en placas de ELISA durante la noche a temperatura ambiente. La solución de poli(Glu, Tyr) y se agregaron 250 µl de albúmina de suero de bovino en PBS durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas después se lavaron 3 veces con 350 µl de regulador de pH de lavado (25 mM Tris-HCl, pH 7.4, conteniendo Tween-20 al 0.03%). La reacción de cinasa se realizó durante 1 hora a temperatura ambiente mezclando ilusiones en serie de inhibidores en 30 µl con 30 µl de cinasa de Syk (20 mg/ml) y ATP (1 µM) en regulador de pH de cinasa (20 mM Tris, pH 7.5, 10 µM Na₃VO₄, 1 mM DTT, 10 mM MnCl₂, 2 mM MgCl₂, 2 mM MgCl₂, albúmina de suero de bovino al 0.02% y Tween 20 al 0.05%). Después de lavar las placas 4 veces como se describió anteriormente, se agregaron 60 µl del anticuerpo de anti-fosfotirosina marcado con europio N1 de DELFIA, PY20 (Advant/Wallac)(100 mg/ml en 50 mM de Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 20 µM Titriplex V, albúmina de suero de bovino al 0.2%, Tween-20 al 0.05%), y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 8 veces y se agregaron 60 µl de la solución de mejora (Wallac). La fluorescencia se determinó a 615 nm (Victor2; Wallac). Se obtuvieron valores de control altos (100% de señal) en ausencia de muestras de prueba y valores de control bajos

(antecedentes) en ausencia de muestras de prueba y ATP. Los controles bajos se substrajeron de todos los valores. La inhibición obtenida en presencia de los compuestos de prueba se calculó como el porcentaje de inhibición del control alto. La concentración de los compuestos de prueba que dan como resultado el 50% de inhibición (IC_{50}) se determinó a partir de las curvas de dosis-respuesta. En este ensayo los compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} en la escala de 100 nm a 10 μ M, de preferencia de 100 a 1 μ M. Los compuestos del Ejemplo 128 tienen un valor de IC_{50} de 150 nM.

10

2. Reacción de linfocito mixto alogénico (MLR)

Los compuestos de la invención exhiben actividad inhibidora de célula T. Más particularmente los compuestos de la invención evitan la activación de célula T y/o proliferación en, por ejemplo, solución acuosa, por ejemplo como se demostró de acuerdo con el siguiente método de prueba. Se realizó MLR de dos direcciones de acuerdo con procedimientos estándares (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 y Meo T., y otros, Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39). En resumen, se incubaron células del bazo de ratones CBA y BALB/c (1.6×10^5 células de cada sepa por cavidad en placas de microtitulación de cultivo de tejido de fondo plano, 3.2×10^5 en total) en un medio de RPMI comprendiendo FCS al 10%, 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomicina (Gibco BRL, Basel, Suiza), 50 μ M de 2-mercaptoetanol (Fluka, Buchs, Suiza) y compuestos diluidos en serie. Se realizaron 7 pasos de dilución por triplicado en

25

duplicados por compuesto de prueba. Después de 4 días de incubación, se agregaron 1 μCi ^3H -timidina. Las células se cosecharon después de un periodo de incubación de 5 horas más, y se incorporaron, y se determinó ^3H -timidina de acuerdo con procedimientos estándares. Los valores de antecedente (control bajo) en la MLR son la proliferación de células de BALB/c solas. Los controles bajos se sustrajeron de todos los valores. Los controles altos sin ninguna muestra se tomaron como 100% de proliferación. Se calculó porcentaje de inhibición a través de la muestra, y las concentraciones requeridas para una inhibición del 50% (valores de IC_{50}) se determinaron. En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} en la escala de 10 nM a 10 μM , de preferencia de 10 nM a 100 nM. El compuesto del Ejemplo 120 muestra un valor de IC_{50} de 13 nM.

15

3. Ensayo de FAK

Todos los pasos se realizaron en una placa de microtitulación negra de 96 cavidades. Se diluyó el dominio de cinasa de FAK humana marcada con hexahistidina recombinante, purificada con regulador de pH de dilución (50 mM HEPES, pH 7.5, 0.01% BSA, 0.05%, Tween-20, en agua) a una concentración de 94 mg/ml (2.5 nM). La mezcla de reacción se preparó mezclando 10 μl de regulador de pH de cinasa 5x (250 mM HEPES, pH 7.5, 50 μM Na_3VO_4 , 5 mM DTT, 10 mM MgCl_2 , 50 mM MnCl_2 , 0.05% BSA, 0.25% Tween-20 en agua), 20 μl de agua, 5 μl de 4 μM del sustrato de péptido

25

biotinilado (Biot.-Y397) en solución acuosa, 5 μ l del compuesto de prueba en DMSO, y 5 μ L de una solución de enzima recombinante y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción de la enzima se inició a través de la adición de 5 μ l de 5 μ M de ATP en agua y la mezcla se incubó durante 3 horas a 37°C. La reacción se terminó a través de la adición de 200 μ L de la mezcla de detección (1 nM Eu-PT66, 2.5 μ g/ml SA-(SL)APC, 6.25 mM EDTA en regulador de pH de dilución), y la señal de FRET de europio a alofococianina se midió a través de ARVOsx+L (Perkin Elmer) después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente. La relación de la intensidad de fluorescencia de 665 nm a 615 nm se utilizó como una señal de FRET para el análisis de datos con el fin de cancelar el efecto de extinción de color a través de un compuesto de prueba. Los resultados se determinaron como porcentaje de inhibición de la actividad de enzima. Se utilizaron DMSO y 0.5 M de EDTA como un control de una inhibición de 0% y de 100%, respectivamente. Se determinaron los valores de IC₅₀ a través de un análisis de ajuste de curva no lineal utilizando el programa OriginPro 6.1 (OriginLab). En este ensayo, los compuestos de la fórmula I inhiben la actividad de FAK a IC₅₀<1 μ M. Los Ejemplos 188, 208 y 213 muestran valores de IC₅₀ de 15 nM y 7 nM, respectivamente.

Se diseñó el péptido Biot-Y397 (sal de amonio de Biotin-SETDDYAEIID, SEC ID NO:2) para tener la misma secuencia de aminoácido como la región de S392 a D402 de ser humano (No. de acceso de GenBank L13616) y se preparó a través de métodos

estándares.

El dominio de cinasa de FAK humano marcado con hexhistidina recombinante, purificado se obtuvo de la siguiente forma: se aisló ADNc de FAK humano de longitud completa a través de amplificación de PCR a partir de ADNc de placenta humana Maratón-Ready™ (Clontech, No. 7411-1) con el iniciador de PCR 5' (ATGGCAGCTGCTTACCTTGAC, SEC ID NO:3) y el iniciador PCR 3' (TCAGTGTGGTCTCGTCTGCCC, SEC ID NO:4) y se subclonó a un vector de pGEM-T (Promega, No. A3600). Después de la digestión con AccIII, el fragmento de ADN purificado se trató con el fragmento de Klenow. El fragmento de ADNc fue digerido con BamHI y subclonó al plásmido pFastBacHTb (Invitrogen Japan K. K., Tokio) previamente se cortó con BamHI y Stu I. El plásmido resultante, hFAK KD (M384-G706)/pFastBacHTb, fue secuenciado para confirmar su estructura. El ADN resultante codifica una proteína de 364 aminoácidos conteniendo una etiqueta de hexahistidina, una región separadora y un sitio de escisión de proteasa de rTEV en la N-terminal y el dominio de cinasa de FAK (Met384-Gly706) de la posición 29 a la 351.

El plásmido donador fue transpuesto al genoma de baculovirus, utilizando células de E. coli de Max Efficiency DH108ac. Para ADN de Bacmid a través de un simple protocolo de lisis alcalina descrito en el sistema de expresión Bac-to-Bac® Baculovirus Expresión system (Invitrogen). Se transfectaron células de insecto de Sf9 basándose en el protocolo provisto por el vendedor (CellI/FECTIN , Invitrogen).

La expresión de FAK en cada lisato se a través de SDS-PAGE y tinción Western con el anticuerpo monoclonal de FAK anti-humano (clon #77 de Transduction Laboratories).

El clon del virus que muestra la expresión más alta además se
5 amplió a través de infección a células Sf9. La expresión en células
ExpresSF+® (Protein Sciences Corp., Meriden, Connecticut, USA)
proporcionó un alto nivel de proteína con poca degradación. Los
lisatos de célula se cargaron en una columna de HiTrap™ Chelating
Sephacrose HP (Amersham Biosciences) cargada con sulfato de níquel
10 y equilibrada con 50 mM de HEPES, pH 7.5, 0.5 M de NaCl y 10 mM
de imidazol. La proteína captura se diluyó con cantidades
incrementantes de imidazol en regulador de pH de HEPES/NaCl, y
además se purificó mediante diálisis en 50 mM de HEPES, pH 7.5,
glicerol al 10% y 1 mM de DTT.

15

4. Niveles de fosforilación de FAK

Se cuantificaron los niveles de fosforilación de FAK en Tyr397
a través del ensayo de ELISA emparezado. Se colocaron en placas
células 4T1 de carcinoma mamario de ratón (1×10^5) en placas de
20 cultivo de 96 cavidades y se incubaron con o sin varias
concentraciones de un compuesto de la fórmula I durante 1 hora en
un medio de Eagle modificado con Dulbecco, conteniendo FBS al
10%. El medio se removió y las células se lisaron en 200 μ L 50 mM
Tris-HCl, pH 7.4, conteniendo NP-40 al 1%, desoxicolato de sodio al
25 0.25%, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM PMSF, 1 mM Na_3VO_4 , 1 mM

NaF, 1 µg/ml de aprotinina, 1 µg/ml de leupeptina 1 µg/ml de pepstatina. Después de centrifugación los sobrenadantes se removieron a un ensayo de ELISA emparejado para cuantificar el FAK fosforilado y el FAK total. Los lisatos de célula se aplicaron a
5 placas de ELISA con fondo plano de 96 cavidades, las cuales ya se habían pre-cubierto con 100 µl/cavidad de 4 µg/ml del anticuerpo anti-FAK monoclonal de ratón (clon 77, Becton Dickinson Transduction Laboratories) en 50 mM de Tris-HCl, pH 9.5, conteniendo 150 mM de NaCl durante 18 horas a 4°C y se bloqueó con 300 µl de BlockAce
10 (Dainippon Pharmaceuticals Co.) diluido a 1:4 con H₂O a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar con TBSN (20 mM Tris-HCl, pH 8.3, conteniendo 300 mM de NaCl, SDS al 0.1% y NP-40 al 0.05%), se detectó el total de FAK con 100 µl de 1 µg/ml del anticuerpo policlonal de anti-FAK (#65-6140, Upstate Biology Inc.), y
15 se detectó el FAK fosforilado con 100 µl de 0.25 µg/l del anticuerpo de FAK anti-fosforilado (Y397) (Affinity BioReagents, #OPA1-03071) diluido a 1:10 con H₂O. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, se lavaron las placas con TBSN y 100 µl de IgG de anti-conejo biotinilado (#65-6140, Zymed Laboratories Inc.)
20 diluido a 1:2000 con BlockAce diluido a 1:10 con H₂O se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar con TBSN, se utilizó un equipo de sustrato de la solución ABTS (#00-2011, Zymed Laboratories Inc.) para desarrollo de color. La absorbancia 405 nm se midió después de 20 minutos de incubación a temperatura
25 ambiente. La concentración del compuesto ocasionando una

reducción del 50% del nivel de fosforilación de FAK (IC_{50}) se determinó. En este ensayo, los compuestos de la fórmula I reducen la fosforilación a una IC_{50} de $< 1 \mu M$. Los ejemplos 190, 198 y 210 muestran valores de IC_{50} de $0.44 \mu M$, $0.043 \mu M$ y $0.01 \mu M$,
5 respectivamente.

5. Ensayo de crecimiento de célula tumoral independiente de anclaje

Se colocaron en placas células 4T1 de carcinoma mamario de
10 ratón (5×10^3) en placas de unión ultrabaja de 96 cavidades (#3474, Corning Inc.) en $100 \mu l$ de un medio de Eagle modificado con Dulbecco conteniendo FBS al 10%. Las células se cultivaron durante 2 horas y se agregaron inhibidores a varias concentraciones en una concentración final de DMSO al 0.1%. Después de 48 horas, se
15 analizó el crecimiento de células con el equipo contador de células-8 (Wako Pure Chemical), el cual utilizó una sal de tetrazolio soluble en agua WST8. Se agregaron $20 \mu l$ del reactivo a cada cavidad y células además se cultivaron durante 2 horas. La densidad óptica se midió a 450 nm . La concentración del compuesto ocasionando un 50% de
20 inhibición del crecimiento de esta manera pudo ser determinada. Los Ejemplos 204, 213 y 206 muestran valores de IC_{50} de $0.4 \mu M$, $0.016 \mu M$ y $0.09 \mu M$, respectivamente.

Los compuestos de la invención, de esta manera, son útiles en la prevención o tratamiento de trastornos o enfermedades, en donde
25 la inhibición de ZAP-70 y/o la inhibición de Syk juegan un papel

importante, por ejemplo, enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T, linfocitos B, células cebadas y/o eosinófilos, por ejemplo, rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos de órganos o tejidos, aterosclerosis, oclusión vascular debida a daño vascular
5 como angioplastia, restenosis, hipertensión, falla cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del sistema nervioso central tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa tal como SIDA, choque séptico o síndrome de dificultad respiratoria en adultos, daño
10 por isquemia/reperfusión, por ejemplo, infarto al miocardio, choque, isquemia de gota, falla renal o choque hemorrágico, o choque traumático. El agente de la invención también puede ser útil en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos, o enfermedades autoinmunes, por
15 ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes (tipos I y II) y los trastornos asociados con los mismos, enfermedades respiratorias tales como asma o daño inflamatorio del hígado, daño inflamatorio glomerular,
20 manifestaciones cutáneas de enfermedades o trastornos inmunológicamente mediados, enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas (tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgico, dermatitis de contacto irritante y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica), enfermedades
25 inflamatorias de los ojos, por ejemplo, síndrome de Sjogren,

queratoconjuntivitis o uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención o en el tratamiento de condiciones causadas por un mal funcionamiento de las cascadas de señal conectadas con FAK, por ejemplo, tumores, tales como tumores del cerebro y otros tumores del sistema nervioso central (por ejemplo, tumores de las meninges, cerebro, médula espinal, nervios craneales y otras partes del sistema nervioso central, por ejemplo, glioblastomas o blastomas de médula);

10 cáncer de cabeza y/o cuello; tumores de mama; tumores del sistema circulatorio (por ejemplo, corazón, mediastino y pleura, y otros órganos entratoraxicos, tumores vasculares y tejido vascular asociado con tumor); tumores del sistema de excreción (por ejemplo, riñón, pelvis renal, uretra, vejiga, y otros órganos urinarios no

15 especificados); tumores del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, intestino delgado, colon, colorectal, unión rectosigmoide, recto, ano y canal anal), tumores que involucran el hígado y los ductos viliares intraefáticos, vesícula biliar, otras partes no especificadas del tracto biliar, páncreas, otros órganos

20 digestivos; cabeza y cuello, cavidad oral (labios, lengua, encías, piso de la boca, paladar, y otras partes de la boca, glándula parótida, y otras partes de las glándulas salivales, fosas nasales, orofaringe, nasofaringe, seno periforme, hipofaringe, y otros sitios en el labio, cavidad oral y faringe); tumores del sistema reproductor

25 (por ejemplo, vulva, vagina, útero cerviz, útero cavernoso, útero,

ovario, y otros sitios asociados con órganos genitales femeninos, placenta, pene, próstata, testículos y otros sitios asociados con órganos genitales masculinos); tumores del tracto respiratorio (por ejemplo, cavidad nasal y oído medio, senos accesorios, laringe, 5 traquea, bronquios y pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de célula pequeña o cáncer de pulmón de célula no pequeña); tumores del sistema esquelético (por ejemplo, huesos y cartílagos articulares de extremidades, cartílagos articulares óseos, y otros sitios); tumores de la piel (por ejemplo, melanoma maligno de la piel, cáncer 10 de la piel sin melanoma, carcinoma de célula basal de la piel, carcinoma de célula escamosa de la piel, mesotelioma, sarcoma de Kaposi); y tumores que involucran otros tejidos, incluyendo nervios periféricos y sistema nervioso autónomo, conectivo y tejido suave, retroperitoneo y peritoneo, ojos y adnexa, tiroides, glándula adrenal 15 y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasma maligno secundario y no especificado de nodos linfáticos, neoplasma maligno secundario de sistemas respiratorio y digestivo, y neoplasma maligno secundario de otro sitios, tumores de sangre y sistema linfático (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin, linfoma que no es de 20 Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfomas relacionados con SIDA, enfermedades inmunoproliferativas malignas, mieloma múltiple y neoplasmas de célula de plasma malignos, leucemia linfocítica, leucemia mieloide aguda o crónica, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de tipo de célula 25 específico, leucemia de tipo de célula no específico, otros

neoplasmas malignos no especificados de tejidos linfoides, hematopoyéticos y tejidos relacionados, por ejemplo, linfoma de célula grande difusa, linfoma de célula T o linfoma de célula T cutáneo): el cáncer mieloide incluye, por ejemplo, leucemia mieloide
5 agua o crónica.

De aquí en adelante y subsecuentemente, cuando se mencione un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también se implica alternativa o adicionalmente la metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otra ubicación, cualquiera
10 que sea la ubicación del tumor y/o metástasis.

Las composiciones de la invención pueden administradas a través de cualquier ruta convencional, en particular parenteralmente, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de
15 tabletas o cápsulas, tópicamente, por ejemplo, en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprende un agente de la invención junto con por lo menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable puede ser fabricadas en una
20 forma convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosis unitaria para administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa. La administración tópica es; por ejemplo, hacia la piel. Una forma
25 adicional de administración tópica es en el ojo.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, como se indicó anteriormente. Dichas sales pueden ser preparadas en una forma convencional y exhibir el mismo orden de actividad como los compuestos libres.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona:

- (1) un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como un farmacéutico;
- 10 (2) un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse como un inhibidor de cinasa de tirosina de FAK y/o Syk, por ejemplo, para usarse en cualquiera de las indicaciones particulares establecidas anteriormente;
- (3) una composición farmacéutica, por ejemplo, para
15 utilizarse en cualquiera de las indicaciones establecidas anteriormente, que comprende un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo.
- (4) un método para el tratamiento de cualquier indicación
20 particular establecida anteriormente, en un sujeto con la necesidad del mismo, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (5) el uso de un compuesto de la fórmula I o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un

medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en donde la activación de cinasa de tirosina de ZAP-70, FAK y/o Syk juega un papel importante o está implicada; por ejemplo, como se describe anteriormente.

5 Los compuestos de la invención pueden ser administrados como el único ingrediente activo o junto con otros fármacos útiles contra enfermedades neoplásticas, enfermedades inflamatorias o en regímenes inmunomoduladores. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en combinación con un agente activo
10 efectivo en varias enfermedades como se describió anteriormente, por ejemplo, con ciclosforinas, rapamicinas o ascomimcinas, o sus análogos o derivados inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, Isa tx247, FK-506, sirolimus o everolimus; CCI-779, ABT578, AP23573, corticoesteroides, por ejemplo, prednisona;
15 ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; sales oro, sulfasalazina, antimalaria; leflunomida; mizolbina; ácido micofenólico; micofenolato mofetil; 15-desoxuespergualina; un agonista de receptor de EDG que tiene actividad residente en linfocitos de aceleración, por ejemplo, FTY720 o un análogo del mismo, anticuerpos monoclonales anti-
20 supresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocito, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4, o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores por ejemplo, CTLA4lg.

25 Un compuesto de la fórmula I también puede ser utilizado para

tener ventaja en combinación con otros agentes antiproliferativos. Dichos agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromatasa, antiestrógeno, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de
5 microtúbulo, agentes de alquilación, inhibidores de deacetilasa de istona, inhibidores de transferencia de farnesilo, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásticos, compuestos de platino, compuestos que reducen la actividad de cinasa de proteína y además compuestos anti-
10 angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, bengamidas, bisfosfonatos, anticuerpos anti-proliferativos y temozolomida (TEMODAL®).

El término "inhibidores de aromatasa" como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que inhiben la producción de estrógeno, es
15 decir, la conversión de los sustratos, androestenodiona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, especialmente exemestano y formestano y, en particular no esteroides en especial aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol y, muy
20 especialmente, letrozol. Una combinación de la invención comprendiendo un agente anti-neoplástico, el cual es inhibidor de aromatasa particularmente puede ser útil para el tratamiento de tumores de mama positivos de receptor de hormona.

El término "antiestrógenos" como se utiliza aquí, se refiere a
25 compuestos que antagonizan el efecto de estrógenos en el nivel de

receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifen, fulvestran, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno.

El término "inhibidores de topoisomerasa I" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, topotecan, idinoteca, 9-
5 nitroalcanfotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en WO 99/17804).

El término "inhibidores de topoisomerasa II" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a, doxorubicina de antraciclinas (incluyendo formulación liposómica, por ejemplo CAELYX™),
10 epirubicina, idarubicina y nemorubicina, la mitoxantrona y los oxantrona de antraquinonas, y las podofilotoxinas, etoposina y teniposida.

El término "agentes activos de microtúbulo" se refiere a agentes de estabilización de microtúbulo y de desestabilización de
15 microtúbulo que incluyen, pero no se limitan a, los taxanos, paclitaxel y docetaxel, los vinca alcaloides, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina, especialmente sulfato de vincristina y vinorelbina, discodermmólida y apotilonas, tales como epotilona B y D.

20 El término "agentes de alquilación" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida y melfalan.

El término "inhibidores de desacetilasa de histona" se refiere a compuestos que inhiben la desacetilasa de histona y que poseen actividad antiproliferativa.

25 El término "inhibidores de transferasa de farnesilo" se refiere

compuestos que inhiben la transferasa de farnesilo que poseen actividad antiproliferativa.

El término "inhibidores de COX-2" se refiere a compuestos que inhiben la enzima de ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) y que poseen
5 actividad antiproliferativa, tales como celecoxib (Celebrex), refecoxib (Vioxx®) y lumiracoxib (COX189).

El término "inhibidores de MMP" se refiere a compuestos que inhiben la metaloproteínasa de matriz (MMP) y que poseen actividad antiproliferativa.

10 El término "antimetabólitos antineoplásicos" incluye, pero no se limita a, 5-fluororacil, tegafur, capecitabina, cladribina, citarabina, fosfato de fludarabina, fluororidina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, hidroxyurea, metotrexato, edatrexato, y sales de dichos compuestos y además ZD 1694 (RALTITREXED™), LY231514 (ALMITA™),
15 LY264618 (LOMOTREXOL™) y OGT719.

El término "compuestos de platina" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a, carboplatina, cis-platina y oxaliplatina.

El término "compuestos que reducen la actividad de cinasa de proteína y además compuestos anti-angiogénicos" como se utiliza
20 aquí, incluye, pero se limita a, compuestos que reducen actividad de, por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), c.Src, cinasa C de proteína, Factor de Crecimiento Derivado de Plaqueta (PDGF), cinasa de tirosina de Bcr-Abl, c-kit, Flt-3 y Receptor de factor I de
25 crecimiento de tipo insulina (IGF-IR) y cinasas dependientes de

ciclina (CDKs), y compuestos anti-angiogénicos que tienen otro mecanismo de acción distinto al reducir la actividad de cinasa de proteína.

Los compuestos que reducen la actividad de VEGF son
5 especialmente compuestos que inhiben el receptor de VEG, en especial, la actividad de cinasa de tirosina del receptor de VEGF, y los compuestos que se unen a VEGF, y son, en particular, aquellos compuestos, proteínas y anticuerpos monoclonales genérica y específicamente descritos en WO 98/35958 (que describe los
10 compuestos de la fórmula I), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 y EP 0 769 947; aquellos descritos por M. Prewett y otros, en Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan y otros en Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pág. 14765-14770, diciembre 1996, por Z.
15 Zhu y otros, en Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, y por J. Mordenti y otros, en Toxicologic Pathology, vol. 27, No. 1, pág. 14-21, 1999; en WO 00/37502 y WO 94/10202; Angiostatin™, descrito por M. S. O'Reilly y otros, Cell 79, 1994, 315-328; y endostatin™, descrito por M. S. O'Reilly y otros, Cell 88, 1997, 277-285;

20 los compuestos que reducen la actividad de EGF son especialmente compuestos que inhiben el receptor de EGF, en especial, la actividad de cinasa de tirosina del receptor EGF y compuestos que se unen a EGF, y en particular son aquellos compuestos genérica y específicamente descritos en WO 97/02266
25 (que describe compuestos de la fórmula IV), EP 0 564 409, WO

99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/33980;

compuestos que reducen la actividad de c-Src incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que inhiben la actividad de cinasa de tirosina de la proteína c-Src como se define más adelante y a los inhibidores de interacción de SH2, tales como aquellos descritos en WO 97/07131 y WO 97/08193; compuestos que inhiben la actividad de cinasa de tirosina de la proteína c-Src incluyen, pero no se limitan a, compuestos que pertenecen a las clases de estructura de pirrolopirimidinas, especialmente pirrolo[2,3-d]pirimidinas, purinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas y piridopirimidinas, en especial pirido[2,3-d]pirimidinas.

Preferiblemente, el término se refiere a aquellos compuestos descritos en WO 96/10028, WO 97/28161, WO 97/32879 y WO 97/49706;

los compuestos que reducen la actividad de la cinasa C de proteína son especialmente aquellos derivados de estaurosporina descritos en EP 0 296 110 (preparación farmacéutica descrita en WO 00/48571), dichos compuestos son inhibidores de cinasa C de proteína;

otros compuestos específicos que reducen la actividad de cinasa de proteína y que también se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención son Imatinib

(Gleevec®/Glivec®), PKC412, Iressa™ (ZD1839), PK166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632 y KRN-633;

5 compuestos anti-angiogénicos que tienen otro mecanismo de acción distinto a reducir la actividad de cinasa de proteína incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, talidomida (THALOMID), celecoxib (Celebrex), SU5416 y ZD6126.

10 El término "agonista de gonadorelina" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se describe en la patente de E. U. A. 4,100,274.

 El término "anti-andrógeno" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a diclutamida (CASODEX™) que puede ser formulada, por ejemplo, como se describe en la patente de E. U. A. 4,636,505.

15 El término "benfamida" se refiere a bengamidas y sus derivados teniendo propiedades antiproliferativas.

 El término "bisfonatos" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a, ácido tridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico
20 y ácido zoledrónico.

 El término "anticuerpos antiproliferativos" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a trastuzumab, (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40), y anticuerpo 2C4.

25 La estructura de los agentes activos identificados por números

de código, nombres genéricos o nombres comerciales puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, de patentes internacionales (por ejemplo, publicaciones mundiales IMS).

5 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona otro aspecto más:

(6) Un método como se definió anteriormente, que comprende la co-administración, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de (a) un
10 compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) una segunda sustancia de fármaco, esta segunda sustancia de fármaco siendo, por ejemplo, para utilizarse en cualquiera de las indicaciones particulares antes establecidas.

(7) Una combinación que comprende una cantidad
15 terapéuticamente efectiva de un inhibidor de cinasa de tirosina de ZAP-70, FAK y/o Syk, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia de fármaco, dicha segunda sustancia de fármaco siendo, por ejemplo, como se describió anteriormente.

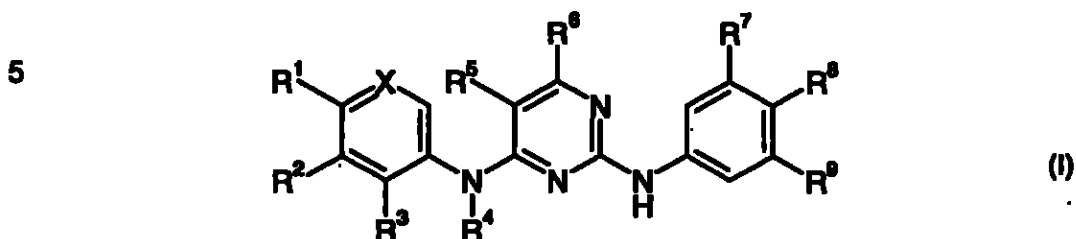
20 Cuando un inhibidor de cinasa de tirosina de ZAP-70, FAK y/o Syk, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, es administrado junto con otros agentes inmunosupresores/inmunomoduladores, antiinflamatorios o antineoplásticos, por ejemplo, como se describió anteriormente, las dosis del fármaco o agente co-administrado, por
25 supuesto, variarán dependiendo del tipo de co-fármaco o de agente

empleado, o el fármaco específico o agente utilizado, o la condición que va a ser tratada, etc.

Los inhibidores de FAK representativos son los compuestos de los Ejemplos Nos. 187-203 y 209-212.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I:



en donde:

10 X es =CR⁰- o =N-;

cada uno de R⁰, R¹, R², R³ y R⁴ independientemente es hidrógeno; hidroxil; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; arilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, que opcionalmente pueden estar sustituidos sobre el anillo a través de hidroxil, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, carboxil o alcoxycarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono;

15

20

o R³ y R⁴ forman en conjunto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los cuales están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros y que comprenden además 1, 2, o 3 átomos heterogéneos seleccionados de N, O, y S;

25

o cada uno de R^1 , R^2 y R^3 , independientemente es halógeno; haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; haloalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; arilo; arilalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; heteroarilo; heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros; nitro; carboxi; alcoxicarbonilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquilcarbonilo de 2 a 8 átomos de carbono; -N(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)C(O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; -N(R^{10}) R^{11} ; -CON(R^{10}) R^{11} ; -SO₂N(R^{10}) R^{11} ; o alqueno de 1 a 4 átomos de carbono -SO₂N(R^{10}) R^{11} ; en donde cada uno de R^{10} y R^{11} independientemente es hidrógeno; hidroxil; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono; (alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-carbonilo; arilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, el cual está opcionalmente sustituido sobre el anillo a través de hidroxil, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, carboxi o alcoxicarbonilo de 2 a 8 átomos de carbono; o un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros;

o R^1 y R^2 forman junto los átomos de carbono a los cuales están unidos, arilo o un residuo de heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1 o 2 átomos de carbono heterogéneos seleccionados

de N, O, y S: o

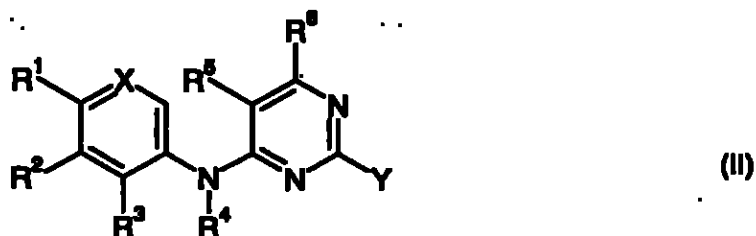
cada uno de R^6 y R^8 independientemente es hidrógeno, halógeno; ciano; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; arilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

cada uno de R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno; hidroxilo; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; arilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono; $-Y-R^{12}$, en donde Y es un enlace directo o, O, y R^{12} es un anillo heterocíclico de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido, que comprende 1, 2 o 3 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S; carboxi; (alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono)-carbonilo; $-N(\text{alquilo de 1 a 8 átomos de carbono})-\text{CO}-NR^{10}R^{11}$; $-\text{CONR}^{10}R^{11}$; $-N(R^{10})(R^{11})$; $-\text{SO}_2N(R^{10})R^{11}$; o R^7 y R^8 o R^8 y R^9 , respectivamente forman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un heteroarilo de 5 o 6 miembros comprendiendo 1, 2 o 3 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S; o un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros; y en donde a lo mucho uno de R^1 , R^2 o R^3 es $-\text{CON}(R^{10})R^{11}$ o $-\text{SO}_2N(R^{10})R^{11}$;

en forma libre o en forma de sal.

2.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende los pasos de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

5



10 en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X son como se definieron en la reivindicación 1, e Y es un grupo saliente;
con un compuesto de la fórmula III:

15



en donde R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definieron en la reivindicación 1;
y recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o en forma de una sal, y, cuando se requiera, convertir el compuesto de la fórmula I obtenido en forma libre a la forma de sal deseada o viceversa.

3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre o en la forma de sal farmacéuticamente aceptable, para usarse como un farmacéutico.

25 4.- Una composición farmacéutica que comprende un

compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

5 5.- El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre o en la forma de sal farmacéuticamente aceptable, como un fármaco para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en donde la activación de cinasa de tirosina de ZAP-70, FAK y/o Syk juega un papel importante o está implicada.

10 6.- El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para una enfermedad o condición en donde la activación de cinasa de tirosina de ZAP-70, FAK y/o Syk juega un papel importante o está implicada.

15 7.- Una combinación que comprende (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de ZAP-70, FAK y/o Syk, y (b) una segunda sustancia de fármaco.

20 8.- Un método para tratar o prevenir una enfermedad o condición en donde la activación del inhibidor de tirosina de ZAP-70, FAK y/o Syk juega un papel importante o está implicada, en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 9.- Un método para tratar o prevenir una enfermedad o

condición en donde la activación del inhibidor de tirosina de ZAP-70, FAK y/o Syk juega un papel importante o está implica, en un sujeto con la necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de ZAP-70, FAK y/o Syk en combinación con una segunda sustancia de fármaco.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Novartis AG

<120> Derivados de Pirimidina

<130> 4-32366A

<150> GB 0206215.6

<151> 2002-03-15

<160> 4

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> LAT-11 es una secuencia artificial para usarse en el ensayo de cinasa de ZAP-70

<220>

<221> MISC_ASPECTO

<222> (1)..(1)

<223> X=L(+)-biotinil-aminohexanoilo

<400> 1

Xaa Glu Glu Gly Ala Pro Asp Tyr Glu Asn Leu Gln Gln Leu Asn
1 5 10 15

<210> 2
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Biot-Y397 es una secuencia para usarse en el ensayo de FAK
<220>

<221> MISC_ASPECTO
<222> (1)..(1)
<223> Biotina

<400> 2
Xaa Ser Glu Thr Asp Asp Tyr Ala Glu Ile Ile Asp
1 5 10

<210> 3
<211> 21
<212> DNA
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Iniciador PCR para preparar ADNc de FAK humano

<400> 3
atggcagctg cttaccttga c 21

<210> 4
<211> 21
<212> DNA
<213> secuencia Artificial

79

3

<220>

<223> PCR iniciador para preparar ADNc de FAK humano

<400> 4

tcagtgtggt ctcgtctgcc c

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 0 2710	
International Application No.	
14 MAR 2003	(14-03. 2003)
International Filing Date	
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 4 -32366A	

Box No. I TITLE OF INVENTION	
Pyrimidine Derivatives	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

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

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BAENTELI, Rolf
Davidsbodenstrasse 64
4056 Basel
Switzerland

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ZENKE, Gerhard
Adolf Glattacker-Strasse 8
79618 Rheinfelden
Germany

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

COOKE, Nigel Graham
Tichelengraben 13
4104 Oberwil
Switzerland

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

GB

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

DUTHALER, Rudolf
Girenhaldenweg 17
4126 Bettingen
Switzerland

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> THOMA, Gebhard Talweg 32 79540 Lörrach Germany	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: DE	State <i>(that is, country)</i> of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> VON MATT, Anette Fichtlirain 38 4105 Biel-Benken Switzerland	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: DE	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> HONDA, Toshiyuki 20-17, Inarimae Tsukuba-shi Ibaraki Pref. 305-0061 Japan	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: JP	State <i>(that is, country)</i> of residence: JP
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> MATSUURA, Naoko 2-4-1-507, Amakubo, Tsukuba-shi Ibaraki Pref. 305-0005 Japan	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: JP	State <i>(that is, country)</i> of residence: JP
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Sheet No. 4

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

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

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

NONOMURA, Kazuhiko
1-13-9-603, Sakura
Tsukuba-shi
Ibaraki-Pref. 305-0003
Japan

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
JP

State (that is, country) of residence:
JP

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

OHMORI, Osamu
2-4-6-406, Sengen
Tsukuba-shi
Ibaraki Pref. 305-0047
Japan

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
JP

State (that is, country) of residence:
JP

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

UMEMURA, Ichiro
2-3-7-406, Ninomiya,
Tsukuba-shi
Ibaraki Pref. 305-0051
Japan

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
JP

State (that is, country) of residence:
JP

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

HINTERDING, Klaus
Lörracherstrasse 92
79595 Rümmlingen
Germany

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
DE

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> PAPAGEORGIOU, Christos Rue Castelnau 25b 68400 Riedisheim France	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

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

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

Regional Patent

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

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

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

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

- ☒ NI Nicaragua (from 8 March 2003) ☐ ☐
- ☐ ☐ ☐

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

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

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

- (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

- (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

- (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the invention/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

- (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

- (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

- (vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Box No. VI

PRIORITY CLAIM

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

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 15 March 2002 (15.03.02)	0208215.8	GB		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

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

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

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

Box No. VII

INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

ISA /

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

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII

DECLARATIONS

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

☐ Box No. VIII (i)

Declaration as to the identity of the inventor

:

☐ Box No. VIII (ii)

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent

:

☐ Box No. VIII (iii)

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application

:

☐ Box No. VIII (iv)

Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)

:

☐ Box No. VIII (v)

Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty

:

Number of
declarations

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) In paper form, the following number of sheets:

request (including
declaration sheets) : 9
description (excluding
sequence listings and/or
tables related thereto) : 34
claims : 3
abstract : 1
drawings : 0

Sub-total number of sheets : 47

sequence listings : 3

tables related thereto :

(for both, actual number of
sheets if filed in paper form,
whether or not also filed in
computer readable form;
see (c) below)

Total number of sheets : 50

(b) ☐ only in computer readable form
(Section 801(a)(i))(i) ☐ sequence listings(ii) ☐ tables related thereto(c) ☐ also in computer readable form
(Section 801(a)(ii))(i) ☐ sequence listings(ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette,
CD-ROM, CD-R or other) on which are
contained the

☐ sequence listings:☐ tables related thereto:

(additional copies to be indicated under
items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

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

- | | Number
of items |
|---|--------------------|
| 1. ☒ fee calculation sheet | : 1 |
| 2. ☒ original separate power of attorney | : 1 |
| 3. ☐ original general power of attorney | : |
| 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number,
if any: AV 36671 + 46171 | : 2 |
| 5. ☐ statement explaining lack of signature | : |
| 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as
item(s): (1) | : 1 |
| 7. ☐ translation of international application into
(language): | : |
| 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism
or other biological material | : |
| 9. ☒ sequence listings in computer readable form
(indicate type and number of carriers) | |
| (i) ☒ copy submitted for the purposes of international search under
Rule 13ter only (and not as part of the international application): | : 1 |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)
additional copies including, where applicable, the copy for the
purposes of international search under Rule 13ter | : |
| (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or
copies with the sequence listings mentioned in left column | : |
| 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings
(indicate type and number of carriers) | |
| (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under
Section 802(b-quater) only (and not as part of the international
application) | : |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)
additional copies including, where applicable, the copy for the
purposes of international search under Section 802(b-quater) | : |
| (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or
copies with the tables mentioned in left column | : |
| 11. ☐ other (specify): | : |

Figure of the drawings which
should accompany the abstract:Language of filing of the
international application:

English

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

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

In the name of the applicants
The representative

11.03.2003

GROS, Florant AV 36671 + 46171

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	(14. 03. 03)	14 MAR 2003	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:			
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):			
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid		

For International Bureau use only

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

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
25 de Septiembre de 2003 (25.09.03)



(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/078404 A1

PCT

(51) Clasificación de Patente Inter.: C07D 239/48

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP03/02710

(22) Fecha de Presentación Inter.: 14 de Marzo del 2003
(14.03.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
0206215.6 15 de Marzo del 2002 (15.03.2002) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Solicitante (sólo para AT): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): BAENTELI, Rolf [CH/CH]; Davidsbodenstrasse 64, CH-4056 Basel (CH). ZENKE, Gerhard [DE/DE]; Adolf-Glattacker-Strasse 8, 79618 Rheinfelden (DE). COOKE, Nigel, Graham [GB/CH]; Tichelengraben 13, CH-4104 Oberwilweg 17, CH-4126 Bettingen (CH). THOMA, Gebhard [DE/DE]; Talweg 32, 79540 Lörrach (DE). VON MATT, Anette [DE/CH] Fichtlirain 38, 4105 Biel-Benken (CH). HONDA, Toshiyuki [JP/JP]; 20-17, Inarimas, Tsukuba-shi-Ibaraki pref., 305-0061 (JP). MATSUURA, Naoko [JP/JP]; 2-4-1-307, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0005 (JP). NONOMURA, Kazuhiko [JP/JP]1-13-9-603, Sakura, Tsukuba-shi, Ibaraki-Pref. 305-0003 (JP). OHMORI, Osamu [JP/JP]; 2-4-6-406, Sengen Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0047 (JP). UMEMURA, Ichiro [JP/JP]; 2-3-7-406, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0051 (JP). HITERDING, Klaus [DE/DE]; Lörracherstrasse 92, 79395 Rümplingen (DE). PAPAGEORGIOU, Christos [FR/FR]; 25b, rue de Castelnau, F-68400 Riedisheim (FR).

(74) Agente: GROS, Florent; NOVARTIS AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

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

(84) Estados Designados (regional): patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

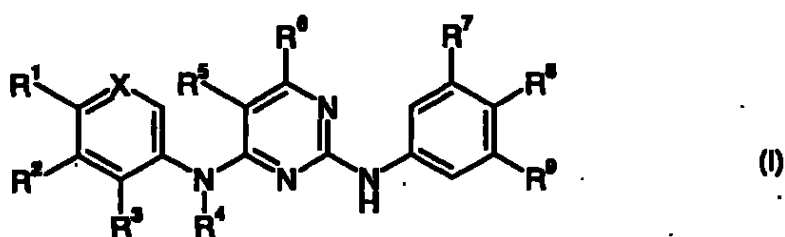
Publicada:
- Con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, hacer referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIMIDINA.

(57) Resumen:

Se proporcionan compuestos de la fórmula I, en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se indican en la reivindicación 1, útiles en trastornos en donde la inhibición de ZAP-70 y/o Syk juega un papel importante o causados por un mal funcionamiento de las cascadas de señal conectadas con FAK.



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 September 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/078404 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 239/48,
A61K 31/505, A61P 35/04

(21) International Application Number: PCT/EP03/02710

(22) International Filing Date: 14 March 2003 (14.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: /
0206215.6 / 15 March 2002 (15.03.2002) GB

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

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BAENTELI, Rolf
[CH/CH]; Davidsbodenstrasse 64, CH-4056 Basel (CH).
ZENKE, Gerhard [DE/DE]; Adolf-Glatzacker-Strasse
8, 79618 Rheinfelden (DE). COOKE, Nigel, Gra-
ham [GB/CH]; Tichelengraben 13, CH-4104 Oberwil
(CH). DUTHALER, Rudolf [CH/CH]; Girenholden-
weg 17, CH-4126 Bettingen (CH). THOMA, Gebhard
[DE/DE]; Talweg 32, 79540 Lorrach (DE). VON MATT,
Anette [DE/CH]; Fichtlirain 38, 4105 Biel-Benken
(CH). HONDA, Toshiyuki [JP/JP]; 20-17, Inarimae,
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0061 (JP). MATSUURA,

Naoko [JP/JP]; 2-4-1-507, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0005 (JP). NONOMURA, Kazuhiko [JP/JP];
1-13-9-603, Sakura, Tsukuba-shi, Ibaraki-Pref. 305-0003
(JP). OHMORI, Osamu [JP/JP]; 2-4-6-406, Sengen,
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0047 (JP). UMEMURA,
Ichiro [JP/JP]; 2-3-7-406, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0051 (JP). HINTERDING, Klaus [DE/DE];
Lörracherstrasse 92, 79595 Rümplingen (DE). PAPA-
GEORGIOU, Christos [FR/FR]; 25b, rue de Castellan,
F-68400 Riedisheim (FR).

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellec-
tual Property, CH-4002 Basel (CH).

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

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

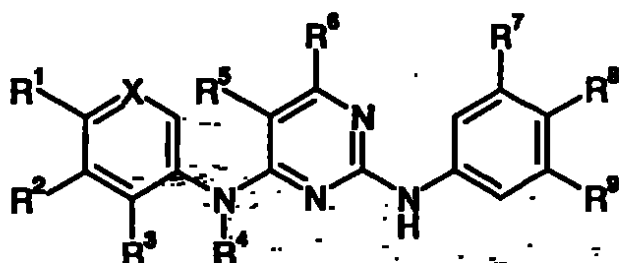
Published:

— with international search report

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

WO 03/078404 A1

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: There are provided compounds
of formula (I), wherein X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵,
R⁶, R⁷, R⁸ and R⁹ are as indicated in claim 1,
useful in disorders where ZAP-70 and/or Syk
inhibition plays a role or caused by a malfunc-
tion of signal cascades connected with FAK.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32366A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/02710	International filing date (day/month/year) 14/03/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/03/2002
Applicant NOVARTIS AG		

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

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

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

1. Basis of the report

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

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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

☐ contained in the international application in written form.

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

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

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

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

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

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

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

2,4-DIAMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES

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 III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02710

93

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/48 A61K31/505 A61P35/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 235 746 B1 (DAVIS JEREMY MARTIN ET AL) 22 May 2001 (2001-05-22) claims; examples 89-127	1,3-10
X	WO 97 19065 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD ;DAVIS PETER DAVID (GB); MOFFAT DAVID FE) 29 May 1997 (1997-05-29) claims; examples 89-127	1,3-10
X	WO 01 60816 A (AMGEN INC) 23 August 2001 (2001-08-23) claims; examples 56-60	1,3-10
X	EP 1 184 376 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 6 March 2002 (2002-03-06) claims; examples 73-108	1-10
	-/-	

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

11 June 2003

Date of mailing of the International search report

18/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02710

94

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 64655 A (BREAULT GLORIA ANNE ;PEASE ELIZABETH JANET (GB); ASTRAZENECA UK LT) 7 September 2001 (2001-09-07) page 50 -page 52; claims; examples 5-13,26,27,30,31	1,3-10
X	WO 00 39101 A (BREAULT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENECA UK LT) 6 July 2000 (2000-07-06) page 103 -page 104; claims; examples	1,3-10
X	WO 00 12485 A (BREAULT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ZENECA LTD (GB)) 9 March 2000 (2000-03-09) page 83 -page 84; claims; examples 83-1,83-2	1,3-10
X	EP 1 054 004 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 22 November 2000 (2000-11-22) claims; examples 7,8,48; tables 3,5	1,3-10
P,X	WO 03 018021 A (AMGEN INC) 6 March 2003 (2003-03-06) claims; examples	1,3-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/02710

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 6,7,9 and 10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02710

96

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6235746	B1	22-05-2001	AU 7631496 A 11-06-1997
		DE 69627179 D1 08-05-2003	
		EP 0862560 A1 09-09-1998	
		WO 9719065 A1 29-05-1997	
		US 5958935 A 28-09-1999	
WO 9719065	A	29-05-1997	AU 7631496 A 11-06-1997
		DE 69627179 D1 08-05-2003	
		EP 0862560 A1 09-09-1998	
		WO 9719065 A1 29-05-1997	
		US 6235746 B1 22-05-2001	
		US 5958935 A 28-09-1999	
WO 0160816	A	23-08-2001	AU 3704101 A 27-08-2001
		CA 2400447 A1 23-08-2001	
		EP 1257546 A1 20-11-2002	
		WO 0160816 A1 23-08-2001	
		US 2002052386 A1 02-05-2002	
EP 1184376	A	06-03-2002	AU 5107900 A 28-12-2000
		EP 1184376 A1 06-03-2002	
		WO 0075113 A1 14-12-2000	
		JP 2001055378 A 27-02-2001	
WO 0164655	A	07-09-2001	AU 3397601 A 12-09-2001
		BR 0108834 A 10-12-2002	
		CA 2398685 A1 07-09-2001	
		CN 1406230 T 26-03-2003	
		EP 1268444 A1 02-01-2003	
		WO 0164655 A1 07-09-2001	
		NO 20024153 A 29-10-2002	
WO 0039101	A	06-07-2000	AU 1874300 A 31-07-2000
		BR 9916590 A 23-10-2001	
		CA 2352896 A1 06-07-2000	
		CN 1335838 T 13-02-2002	
		EP 1140860 A1 10-10-2001	
		WO 0039101 A1 06-07-2000	
		JP 2002533446 T 08-10-2002	
		NO 20013038 A 22-08-2001	
WO 0012485	A	09-03-2000	AU 5438299 A 21-03-2000
		EP 1107957 A1 20-06-2001	
		WO 0012485 A1 09-03-2000	
		JP 2002523497 T 30-07-2002	
EP 1054004	A	22-11-2000	AU 1507199 A 05-07-1999
		EP 1054004 A1 22-11-2000	
		US 6432963 B1 13-08-2002	
		WO 9931073 A1 24-06-1999	
WO 03018021	A	06-03-2003	WO 03018021 A1 06-03-2003

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

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

Aktenexemplar 1c ?

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.

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

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4 -32366A	
International application No. PCT/EP 03/02710	International filing date (day/month/year) 14 March 2003 (14.03.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 15 March 2002 (15.03.02)	
Title of invention 2,4-DIAMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BAENTELI, Rolf Davidsbodenstrasse 64 4056 Basel Switzerland			
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
ZENKE, Gerhard
Adolf Glattacker-Strasse 8
79618 Rheinfelden
Germany

State <i>(that is, country)</i> of nationality: DE	State <i>(that is, country)</i> of residence: DE
---	---

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
COOKE, Nigel Graham
Tichelengraben 13
4104 Oberwil
Switzerland

State <i>(that is, country)</i> of nationality: GB	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH
---	---

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
DUTHALER, Rudolf
Glenhaldenweg 17
4126 Bettingen
Switzerland

State <i>(that is, country)</i> of nationality: CH	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH
---	---

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
THOMA, Gebhard
Talweg 32
79540 Lörrach
Germany

State <i>(that is, country)</i> of nationality: DE	State <i>(that is, country)</i> of residence: DE
---	---

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

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

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

VON MATT, Anette
Fichtlirain 38
4105 Blel-Benken
Switzerland

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
CH

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

HONDA, Toshiyuki
20-17, Inarimae
Tsukuba-shi
Ibaraki Pref. 305-0061
Japan

State (that is, country) of nationality:
JP

State (that is, country) of residence:
JP

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

MATSUURA, Naoko
2-4-1-507, Amakubo,
Tsukuba-shi
Ibaraki Pref. 305-0005
Japan

State (that is, country) of nationality:
JP

State (that is, country) of residence:
JP

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

NONOMURA, Kazuhiko
1-13-9-603, Sakura
Tsukuba-shi
Ibaraki-Pref. 305-0003
Japan

State (that is, country) of nationality:
JP

State (that is, country) of residence:
JP

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/EP 03/02710

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

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

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

OHMORI, Osamu
2-4-6-406, Sengen
Tsukuba-shi
Ibaraki Pref. 305-0047
Japan

State (that is, country) of nationality:
JP

State (that is, country) of residence:
JP

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

UMEMURA, Ichiro
2-3-7-406, Ninomiya,
Tsukuba-shi
Ibaraki Pref. 305-0051
Japan

State (that is, country) of nationality:
JP

State (that is, country) of residence:
JP

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

HINTERDING, Klaus
Lörracherstrasse 92
79595 Rümmlingen
Germany

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
DE

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

PAPAGEORGIOU, Christos
Rue Castelnau 25b
68400 Riedisheim
France

State (that is, country) of nationality:
FR

State (that is, country) of residence:
FR

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Sheet No. 5

International application No.
PCT/EP 03/02710**Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE.**The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

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

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

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

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

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

Sheet No. 6

International application No.
PCT/EP 03/02710

Box No. VI CHECK LIST

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

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

For International Preliminary Examining Authority use only

received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

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

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

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

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

In the name of the applicants
The representative



16.07.2003

GRUBB, Phillip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

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

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

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

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

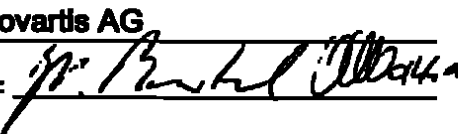
For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 03/02710	For International Preliminary Examining Authority use only
Applicant's or agent's file reference 4 -32366A	Date stamp of the IPEA
Applicant Novartis AG et al.	
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES	
1. Preliminary examination fee	EUR 1530.-- P
2. Handling fee (Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)	EUR 159.-- H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box.....	EUR 1689.-- TOTAL
MODE OF PAYMENT	
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash
☐ cheque	☐ revenue stamps
☐ postal money order	☐ coupons
☐ bank draft	☐ other (specify):
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i>	
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u>
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	Deposit Account No.: <u>2811 0031</u>
	Date: <u>16.07.2003</u>
	Name: <u>Novartis AG</u>
	Signature: <u></u>

Nur für amtlichen Gebrauch / For official use only
Cadre réservé à l'administration
Nur der allgemeinen Vollmacht / General Authorisation No.
N° de mandat général

3667 1

Novartis AG
Schwarzwaldallee 215
CH-4058 Basel

Telefonnummer + 41/61/696 11 11

Telefaxnummer + 41/61/696 79 76
+ 41/61/322 75 22

bevoegdichtte(n) hierin / de hereby authorise / authorise (hereby) by the present

~~Roth, Bernhard H.~~ Jctr. 02.03.28

Telefon-Nr. (Durchwahl)
+ 41/61/696 22 75

c/o Novartis AG

~~Patent- und Markenabteilung~~ Corporate Intellectual Property
~~Klybeckstrasse 141~~ Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

Telefaxnummer der Novartis AG: + 41/61/696 79 76

nicht (nur) in den durch das Europäische Patentübereinkommen geschaffenen Verfahren in allen meinen künftigen Patentangelegenheiten zu vertreten, alle Handlungen für mich (nur) vorzunehmen und Zahlungen für mich (nur) in Empfang zu nehmen.

to represent me (us) in all proceedings established by the European Patent Convention and to act for me (us) in all patent transactions and to receive payments on my (our) behalf.

à me (nous) représenter pour ce qui concerne toutes mes (nos) affaires de brevet dans toute procédure instituée par la Convention sur le brevet européen et, à ce titre, à agir en mon (notre) nom et à recevoir des paiements pour mon (notre) compte.

X Die Vollmacht gilt auch für Verfahren nach dem Vertrag über die Internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentrewesens.
This authorization shall also apply to the same extent to any proceedings established by the Patent Cooperation Treaty.
Ce pouvoir s'applique également à toute procédure instituée par le Traité de coopération en matière de brevets.

 Weitere Vertreter sind auf einem gesonderten Blatt angegeben. / Additional representatives indicated on supplementary sheet.
Les autres mandataires sont mentionnés sur une feuille supplémentaire.

Untersuchung kann erteilt werden. / Sub-authorization may be given. / Le pouvoir pourra être délégué.

X Bitte die gelbe Kopie, ergänzt um die Nr. der allgemeinen Vollmacht, an den Vollmachtgeber zurücksenden.
Please return the yellow copy, supplemented by the General Authorization No., to the authorizer.
Prétre de renvoyer le copie jaune au mandant, munie de n° de pouvoir général.

On / Place / Use Page 1

Delivery / Dates

Unterschwelligkeit / Signaturteil

Novartis AG

Brian M. York
Head of Corporate
Intellectual Prop

Dr. Konrad Becker
Leiter der Patent- und
Markenabteilung

Intellectual Property Markenabteilung

The form must bear the personal signature(s) of the author(s) and, in the case of legal persons, that of the officer empowered to sign. After the signature, please type the name(s) of the signatory(ies) adding, in the case of legal persons, its/their position within the company.

La personne doit être signée de la propre main de votre mandataire (être le cas de personnes mariées, de la personne ayant qualifié pour signer. Veuillez signer à la machine, après la signature, la date ainsi que la place signataire) ou mandataire, dans le cas de personnes mariées, les deux fonctionnaires au nom de la société.

Timothy Holman
Intellectual Property Specialist

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 4428
Fax: +41 61 324 8084

NOVARTIS

HA

European Patent Office
D-80298 Munich

By fax in advance
to 0049 89 2399 4465

11 June 2001

Your Ref:

Our Ref:
HOVGM

European patent applications in the name of Novartis AG

Dear Sirs,

This is to inform you of a change in our company's registered address with immediate effect

from: Schwarzwaldallee 215
Basel 4058
Switzerland

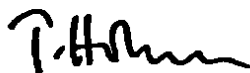
to: Lichtstrasse 35
Basel 4056
Switzerland

We ask you therefore to amend the Register to reflect this change in all of our pending European patent applications, including applications where Novartis AG is a joint applicant. We ask you to collect the necessary fees, if any, for this amendment from our account no. 28110031.

In parallel, we respectfully ask you to amend General Authorisation No. 36671 (GA) to reflect this change, and send an amended GA to us for inclusion in PCT (and other) applications.

Please acknowledge receipt of this communication. Thank you for your prompt attention to this matter.

Yours faithfully
NOVARTIS AG



Timothy Holman
Authorised Signatory



Dr Philip Grubb
Authorised Signatory

EPO - Munich
40

15. Nov. 2002

Novartis International AG
Group Intellectual Property
att. Mr. Florent Gros
Postfach
CH-4002 Basel

46171

Oct. 1, 2002

GENERAL AUTHORIZATION

Novartis Pharma GmbH
Brunner Straße 59
A-1230 Wien
Austria

do hereby authorise

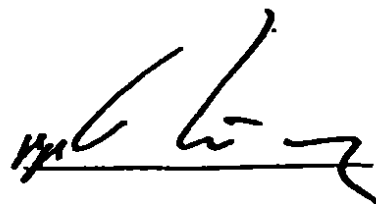
Clive Sydney Morris (EPI n°034110)
c/o Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent and Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

to represent us in all proceedings established by the European Patent Convention and to act for us in all patent transactions and to receive payments on our behalf. This authorization shall also apply to the same extent to any proceedings established by the Patent Cooperation Treaty. Additional representatives are indicated on supplementary sheet. Sub-authorization may be given.

Yours faithfully,

Novartis Pharma GmbH
Vienna, October 1, 2002

Signature:



Title:

Dr. Erwin Klein
Managing Director

Dr. Friedrich Reimoser
Head of Legal

Innovation, Verantwortung, Lebensqualität

Sitz der Gesellschaft: Wien
Firmenbuch: FN 41622i
Handelsgericht Wien

UID Nr.: ATU 14204500
ARA Lizenz Nr.: 3785
DVR Nr.: 0041 858

Bank Austria (BLZ 12000)
Kto. Nr. 10715297300

<http://www.novartis.at>
<http://www.novartispharma.at>

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-32366A		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/02710		International filing date (day/month/year) 14.03.2003	Priority date (day/month/year) 15.03.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D239/48			
Applicant NOVARTIS AG et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 3 sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 17.07.2003		Date of completion of this report 09.03.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465		Authorized Officer Menegaki, F Telephone No. +49 89 2369-8277 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. **PCT/EP 03/02710**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-34 as originally filed

Claims, Numbers

1-9 received on 03.12.2003 with letter of 29.11.2003

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02710**

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

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

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 5-9

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

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

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-9
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-4
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

(III)

Claims 5,6,7,9 are directed to a method of treatment of the human/animal body and therefore no preliminary examination is required (Rule 67.1(iv) PCT).

Moreover, it is noted by the IPEA that for the assessment of Claims 5,6,7,9 on the question whether their subject-matter is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability under national patent laws can also be dependent on the formulation of the claims. The EPO, e.g., does not recognize the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment as being industrially applicable, but will allow, however, claims to a known compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

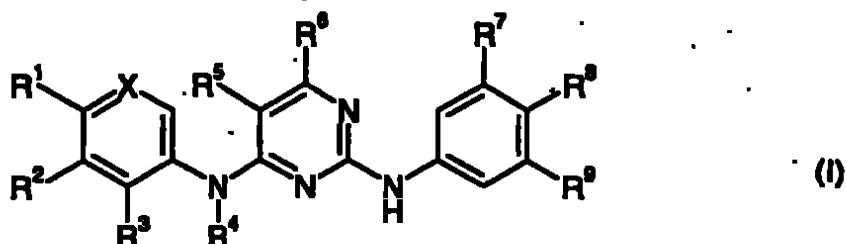
(V)

Novelty: The new definition of Claim 1, by incorporating original Claim 2, can be regarded as novel if said definition is defined as a disclaimer, i.e., "...provided that, (not "wherein"), one of $R^{1,2,3}$ is $-\text{CON}(R^{10})R^{11}$ or $-\text{SO}_2\text{N}(R^{10})R^{11}$. By incorporating said disclaimer, the requirements of Art.33(2) PCT appear to be fulfilled.

Inventive step: The problem underlying the invention is considered to be the provision of novel 2,4-arylamino substituted pyrimidine compounds having the activity described on p.26,27, namely antitumour, antiinflammatory, antiasthmatic, against autoimmune diseases etc., which was generally known from doc.(D1), (D3), (D4) and (D8). The activity as referred to in the Applicant's letter of 29/11/03 was partly known and partly related to a new pharmacokinetic action leading to a similar therapeutic effect, and is therefore regarded as belonging to the tyrosine kinase inhibiting activity in general, which was known to exist for numerous, originally novelty destroying, prior art compounds in the above documents, now excluded by introducing the disclaimer into new Claim 1. In this connection reference is made, in particular to compounds 106, 122 of (D1). Moreover, the specific definitions of $R^{1,2,3}$ as defined in the disclaimer were known from (D4), in particular Ex.76-78, 85-87, 97-105, wherein pyridine analogue compounds with similar activity were disclosed. Therefore, it is considered that the skilled man would have expected the present compounds to possess similar qualitative properties, and in view of lack of any unexpected advantage over nearest prior art compounds of (D1)/(D4), the requirements of Art.33(3) PCT do not appear to be fulfilled.

Claims:

1. A compound of formula I



wherein

X is =CR⁰- or =N-;

each of R⁰, R¹, R², R³ and R⁴ independently is hydrogen; hydroxy; C₁-C₈alkyl; C₂-C₈alkenyl;

C₃-C₈cycloalkyl; C₃-C₈cycloalkyl-C₁-C₈alkyl; hydroxyC₁-C₈alkyl; C₁-C₈alkoxyC₁-C₈alkyl;

hydroxyC₁-C₈alkoxyC₁-C₈alkyl; arylC₁-C₈alkyl which optionally may be substituted on the ring by hydroxy, C₁-C₈alkoxy, carboxy or C₁-C₈alkoxycarbonyl;

or R³ and R⁴ form together with the nitrogen and carbon atoms to which they are attached a 5 to 10 membered heterocyclic ring and comprising additionally 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S;

or each of R¹, R² and R³, independently, is halogen; halo-C₁-C₈alkyl; C₁-C₈alkoxy; halo-C₁-C₈alkoxy; hydroxyC₁-C₈alkoxy; C₁-C₈alkoxyC₁-C₈alkoxy; aryl; arylC₁-C₈alkoxy; heteroaryl; heteroaryl-C₁-C₄alkyl; 5 to 10 membered heterocyclic ring; nitro; carboxy;

C₂-C₈alkoxycarbonyl; C₂-C₈alkylcarbonyl; -N(C₁-C₈alkyl)C(O)C₁-C₈alkyl; -N(R¹⁰)R¹¹;

-CON(R¹⁰)R¹¹; -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; or -C₁-C₄-alkylene-SO₂N(R¹⁰)R¹¹; wherein each of R¹⁰ and

R¹¹ independently is hydrogen; hydroxy; C₁-C₈alkyl; C₂-C₈alkenyl; C₃-C₈cycloalkyl;

C₃-C₈cycloalkyl-C₁-C₈alkyl; C₁-C₈alkoxyC₁-C₈alkyl; hydroxyC₁-C₈alkoxyC₁-C₈alkyl;

hydroxyC₁-C₈alkyl; (C₁-C₈alkyl)-carbonyl; arylC₁-C₈alkyl which optionally may be substituted on the ring by hydroxy, C₁-C₈alkoxy, carboxy or C₂-C₈alkoxycarbonyl; or 5 to 10 membered heterocyclic ring;

or R¹ and R² form together with the C-atoms to which they are attached aryl or a 5 to 10 membered heteroaryl residue comprising one or two heteroatoms selected from N, O and S; or

each of R⁵ and R⁶ independently is hydrogen; halogen; cyano; C₁-C₈alkyl; halo-C₁-C₈alkyl;

C₂-C₈alkenyl; C₂-C₈alkynyl; C₃-C₈cycloalkyl; C₃-C₈cycloalkyl-C₁-C₈alkyl; C₅-C₁₀arylC₁-C₈alkyl;

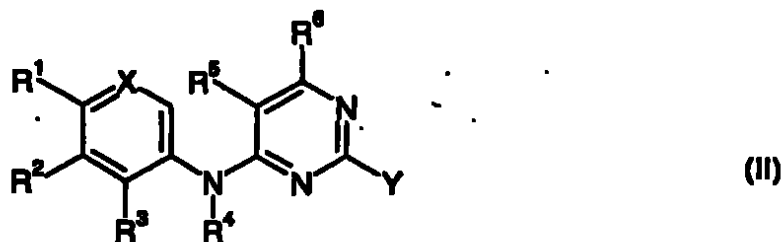
each of R⁷, R⁸ and R⁹ is independently hydrogen; hydroxy; C₁-C₈alkyl; C₂-C₈alkenyl;

halo-C₁-C₈alkyl; C₁-C₈alkoxy; C₃-C₈cycloalkyl; C₃-C₈cycloalkyl-C₁-C₈alkyl; arylC₁-C₈alkyl;

AMENDED SHEET

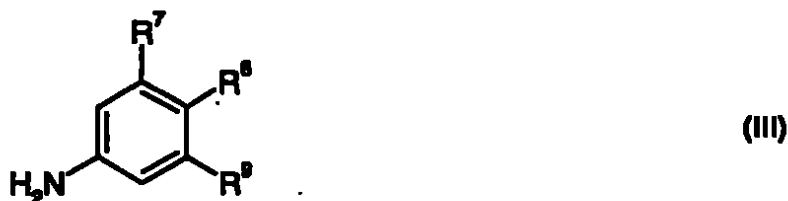
-Y-R¹² wherein Y is a direct bond or O and R¹² is a substituted or unsubstituted 5, 6 or 7 membered heterocyclic ring comprising 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S; carboxy; (C₁-C₆alkoxy)-carbonyl; -N(C₁₋₆alkyl)-CO-NR¹⁰R¹¹; -CONR¹⁰R¹¹; -N(R¹⁰)(R¹¹); -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; R⁷ and R⁸ or R⁸ and R⁹, respectively form together with the carbon atoms to which they are attached, a 5 or 6 membered heteroaryl comprising 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S; or a 5 or 6 membered carbocyclic ring; and wherein at most one of R¹, R² or R³ is -CON(R¹⁰)R¹¹ or -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; in free form or salt form.

2. A process for the production of a compound of formula I according to claim 1, comprising the steps of reacting a compound of formula II



wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and X are as defined in claim 1, and Y is a leaving group;

with a compound of formula III



wherein R⁷, R⁸ and R⁹ are as defined in claim 1;

and recovering the resulting compound of formula I in free form or in salt form, and, where required, converting the compound of formula I obtained in free form into the desired salt form, or vice versa.

3. A compound according to claim 1 in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, for use as a pharmaceutical.

AMENDED SHEET

4. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula I according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents therefor.
5. The use of a compound of formula I according to claim 1 in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, as a pharmaceutical for the treatment or prevention of a disease or condition in which ZAP-70, FAK and/or Syk tyrosine kinase activation plays a role or is implicated.
6. The use of a compound of formula I according to claim 1 in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, as a pharmaceutical for the treatment or prevention of a disease or condition in which ZAP-70, FAK and/or Syk tyrosine kinase activation plays a role or is implicated.
7. A combination which comprises (a) a therapeutically effective amount of a ZAP-70, FAK and/or Syk inhibitor and (b) a second drug substance.
8. A method for treating or preventing a disease or condition in which ZAP-70, FAK and/or Syk tyrosine kinase activation plays a role or is implicated, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. A method for treating or preventing a disease or condition in which ZAP-70, FAK and/or Syk tyrosine kinase activation plays a role or is implicated, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a ZAP-70, FAK and/or Syk inhibitor in combination with a second drug substance.

AMENDED SHEET

10.
4 -
Ro

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

ATY

Corporate Intellectual Property

12 Sep. 2003

APPL. M/D F/L PS Copy.

PCT

114

To:

GRUBB, Philipp
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 10.09.2003

Applicant's or agent's file reference
4-32366A

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

International application No.
PCT/EP03/02710

International filing date (day/month/year)
14.03.2003

Priority date (day/month/year)
15.03.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D239A48

Applicant
NOVARTIS AG et al.

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

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

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

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

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

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

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

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

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is: 15.07.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

 European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Menegaki, F

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Ambros, J.R.
Telephone No. +49 89 2399-8012



WRITTEN OPINIONInternational application No. **PCT/EP03/02710****I. Basis of the opinion**

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

Description, Pages

1-34 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this opinion.)

6. Additional observations, if necessary:

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

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP03/02710**

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 6-10

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

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

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

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

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2 YES; 1,3-10 NO
Inventive step (IS)	Claims	1-10 NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-5 YES

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/02710

(III)

Claims 6,7,9 and 10 are directed to a method of treatment of the human/animal body and therefore no preliminary examination is required (Rule 67.1(iv) PCT).

Moreover, it is noted by the IPEA that for the assessment of Claims 6,7,9,10 on the question whether their subject-matter is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability under national patent laws can also be dependent on the formulation of the claims. The EPO, e.g., does not recognize the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment as being industrially applicable, but will allow, however, claims to a known compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

(V)

Having regard to the International search Report as well as the prior art cited by the Applicant in the description the following documents appear to be novelty destroying for present Claims 1,3-10:

(D1) US-A-6235746; (D2) WO 97/19065, obviously related with each other, in particular Ex.89-100, 102-108, 113-125, 127 and Ex. 37, 89-100, 102-108, 113-125, 127 respectively appear to fall under the scope of present formula (I).

(D3) WO 01/60816, in particular specific formulas 56-60 on p.30 therein are considered to be novelty destroying for present formula (I).

(D4) EP-A-1184376, compounds 73-87, 97-108 are pyridine analogues of the present pyrimidine derivatives.

(D5) WO 00/12485; (D6) WO 00/39101; (D7) WO 01/64655 disclose structurally different end products due to the substituents on the 2-anilino group, compared with present R^{7,8,9}. Nevertheless, certain intermediates therein, e.g. Ex.83-1/83-2 on p.83 in (D5); intermediates on p.103 in (D6); methods 5-13, 26-27, 30-31 on p.50 in (D7), appear to be novelty destroying for present formula (I).

Moreover, (D8) EP-A-1054004 discloses novelty destroying Examples 7,8,48 in T.3/5 therein.

It is noted that although P-document (D9) WO 03/018021 was published after the present claimed priority date, and is therefore not relevant at this stage, the compounds disclosed therein fall under the scope of present Claim 1, in particular with regard to the definition "R¹ and R² / R⁸ and R⁹ together form an aryl comprising heteroatoms".

The restricted definition of Claim 2 appears to be novel.

The problem underlying the present invention appears to be the provision of further 2N(hetero-)aryl-4N-phenyl-2,4-diaminopyrimidine derivatives, having surprising improved activity compared with currently novelty destroying documents (D1) to (D3); (D5) to (D7). The Applicant has not shown any unexpected advantage over the protein kinase

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/02710

inhibiting antineoplastic/antiproliferative agents known from the cited prior art documents.

Therefore, even if novelty were restored an inventive step would not be acknowledged in view of said prior art disclosure.

Claims 1,3-10 do not appear to fulfil the requirements of Art.33(2) PCT, whereas those of Art.33(3) PCT do not appear to be fulfilled for Claims 1-10.



Dr. Robert Dempster
Patent Specialist

19
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 63 96
Fax: +41 61 322 75 32
robert.dempster@pharma.novartis.com

Europäisches Patentamt
D-80298 München

TELEFAX

From: +41 61 322 75 32
To: 004989 2399 4465

Total pages: 4

29th November 2003

Your Ref:

Our Ref:
4-32366A RD

International Patent Application No. PCT/EP03/02710

Dear Sirs,

We file herewith a response to the Written Opinion dated 10th September 2003, along with an amended set of claims.

Novelty

The subject matter of previous claim 2 has been incorporated into claim 1. The novelty of previous claim 2 was already recognized in the Written Opinion. It is therefore submitted that amended claim 1, and claims 2 to 6 and 8, which refer to claim 1, are also novel. With regard to amended claims 7 and 9, the Written Opinion does not provide any reasons for a finding of lack of novelty of these claims. No passage in any prior art document which discloses the subject matter of these claims is cited. It is submitted that these claims are novel because the prior art does not disclose combinations of ZAP-70, FAK and/or Syk inhibitors with further drug substances.

Inventive Step

It is submitted that none of the prior art documents discloses or suggests the subject matter of the amended set of claims and that they therefore involve an inventive step.

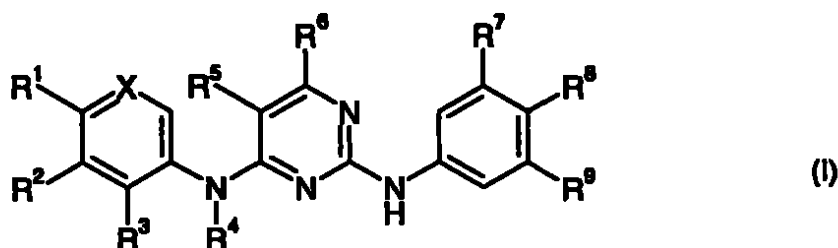
Yours faithfully
In the name of the applicants
The representative

B. Molac

Béatrice MOLAC, GA 36671

Claims:

1. A compound of formula I



wherein

X is =CR⁰- or =N-;

each of R⁰, R¹, R², R³ and R⁴ independently is hydrogen; hydroxy; C₁-C₈alkyl; C₂-C₈alkenyl;

C₃-C₈cycloalkyl; C₃-C₈cycloalkyl-C₁-C₈alkyl; hydroxyC₁-C₈alkyl; C₁-C₈alkoxyC₁-C₈alkyl;

hydroxyC₁-C₈alkoxyC₁-C₈alkyl; arylC₁-C₈alkyl which optionally may be substituted on the ring by hydroxy, C₁-C₈alkoxy, carboxy or C₁-C₈alkoxycarbonyl;

or R³ and R⁴ form together with the nitrogen and carbon atoms to which they are attached a 5 to 10 membered heterocyclic ring and comprising additionally 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S;

or each of R¹, R² and R³, independently, is halogen; halo-C₁-C₈alkyl; C₁-C₈alkoxy; halo-C₁-C₈alkoxy; hydroxyC₁-C₈alkoxy; C₁-C₈alkoxyC₁-C₈alkoxy; aryl; arylC₁-C₈alkoxy; heteroaryl; heteroaryl-C₁-C₄alkyl; 5 to 10 membered heterocyclic ring; nitro; carboxy;

C₂-C₈alkoxycarbonyl; C₂-C₈alkylcarbonyl; -N(C₁-C₈alkyl)C(O) C₁-C₈alkyl; -N(R¹⁰)R¹¹;

-CON(R¹⁰)R¹¹; -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; or -C₁-C₄-alkylene-SO₂N(R¹⁰)R¹¹; wherein each of R¹⁰ and

R¹¹ independently is hydrogen; hydroxy; C₁-C₈alkyl; C₂-C₈alkenyl; C₃-C₈cycloalkyl;

C₃-C₈cycloalkyl-C₁-C₈alkyl; C₁-C₈alkoxyC₁-C₈alkyl; hydroxyC₁-C₈alkoxyC₁-C₈alkyl;

hydroxyC₁-C₈alkyl; (C₁-C₈alkyl)-carbonyl; arylC₁-C₈alkyl which optionally may be substituted on the ring by hydroxy, C₁-C₈alkoxy, carboxy or C₂-C₈alkoxycarbonyl; or 5 to 10 membered heterocyclic ring;

or R¹ and R² form together with the C-atoms to which they are attached aryl or a 5 to 10 membered heteroaryl residue comprising one or two heteroatoms selected from N, O and S; or

each of R⁵ and R⁶ independently is hydrogen; halogen; cyano; C₁-C₈alkyl; halo-C₁-C₈alkyl;

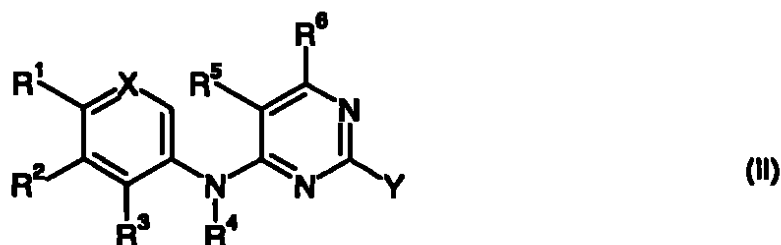
C₂-C₈alkenyl; C₂-C₈alkynyl; C₃-C₈cycloalkyl; C₃-C₈cycloalkylC₁-C₈alkyl; C₆-C₁₀arylC₁-C₈alkyl;

each of R⁷, R⁸ and R⁹ is independently hydrogen; hydroxy; C₁-C₈alkyl; C₂-C₈alkenyl;

halo-C₁-C₈alkyl; C₁-C₈alkoxy; C₂-C₈cycloalkyl; C₃-C₈cycloalkylC₁-C₈alkyl; arylC₁-C₈alkyl;

-Y-R¹² wherein Y is a direct bond or O and R¹² is a substituted or unsubstituted 5, 6 or 7 membered heterocyclic ring comprising 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S; carboxy; (C₁-C₈alkoxy)-carbonyl; -N(C₁₋₈alkyl)-CO-NR¹⁰R¹¹; -CONR¹⁰R¹¹; -N(R¹⁰)(R¹¹); -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; R⁷ and R⁸ or R⁸ and R⁹, respectively form together with the carbon atoms to which they are attached, a 5 or 6 membered heteroaryl comprising 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S; or a 5 or 6 membered carbocyclic ring; and wherein at most one of R¹, R² or R³ is -CON(R¹⁰)R¹¹ or -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; in free form or salt form.

2. A process for the production of a compound of formula I according to claim 1, comprising the steps of reacting a compound of formula II



wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and X are as defined in claim 1, and Y is a leaving group;

with a compound of formula III



wherein R⁷, R⁸ and R⁹ are as defined in claim 1;

and recovering the resulting compound of formula I in free form or in salt form, and, where required, converting the compound of formula I obtained in free form into the desired salt form, or vice versa.

3. A compound according to claim 1 in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, for use as a pharmaceutical.

4. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula I according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents therefor.

5. The use of a compound of formula I according to claim 1 in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, as a pharmaceutical for the treatment or prevention of a disease or condition in which ZAP-70, FAK and/or Syk tyrosine kinase activation plays a role or is implicated.

6. The use of a compound of formula I according to claim 1 in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, as a pharmaceutical for the treatment or prevention of a disease or condition in which ZAP-70, FAK and/or Syk tyrosine kinase activation plays a role or is implicated.

7. A combination which comprises (a) a therapeutically effective amount of a ZAP-70, FAK and/or Syk inhibitor and (b) a second drug substance.

8. A method for treating or preventing a disease or condition in which ZAP-70, FAK and/or Syk tyrosine kinase activation plays a role or is implicated, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A method for treating or preventing a disease or condition in which ZAP-70, FAK and/or Syk tyrosine kinase activation plays a role or is implicated, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a ZAP-70, FAK and/or Syk inhibitor in combination with a second drug substance.

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

August 12, 2004

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

Case: TX/4 -32366A
International Application No. PCT/EP 03/02710

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: **NONOMURA, Kazuhiko**
66-1-D, Nishiohashi
Tsukuba-shi
Ibaraki Pref. 305-0831
JP

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative



GRUBB, Philip GA 36671

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

August 12, 2004

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

Case: TX/4 -32366A
International Application No. PCT/EP 03/02710

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: **HINTERDING, Klaus**
Am Oelbachgraben 6
79599 Wittlingen
DE

Yours very truly

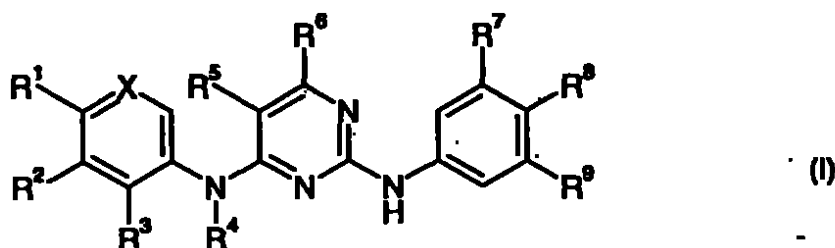
In the name of the applicant
The representative



GRUBB, Philip GA 36671

Claims:

1. A compound of formula I



wherein

X is =CR⁰- or =N-;

each of R⁰, R¹, R², R³ and R⁴ independently is hydrogen; hydroxy; C₁-C₈alkyl; C₂-C₈alkenyl; C₃-C₈cycloalkyl; C₃-C₈cycloalkyl-C₁-C₈alkyl; hydroxycycloalkyl; C₁-C₈alkoxy; C₁-C₈alkoxy-C₁-C₈alkyl; hydroxycycloalkoxy; C₁-C₈alkoxy-C₁-C₈alkyl; aryl-C₁-C₈alkyl which optionally may be substituted on the ring by hydroxy, C₁-C₈alkoxy, carboxy or C₁-C₈alkoxycarbonyl;

or R³ and R⁴ form together with the nitrogen and carbon atoms to which they are attached a 5 to 10 membered heterocyclic ring and comprising additionally 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S;

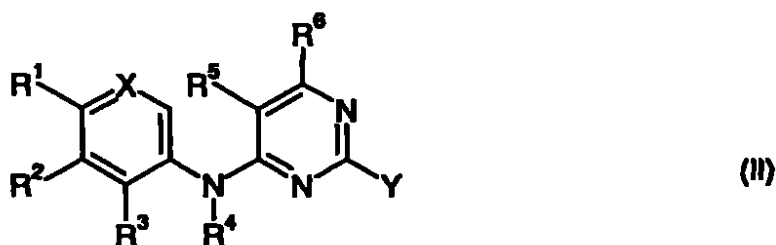
or each of R¹, R² and R³, independently, is halogen; halo-C₁-C₈alkyl; C₁-C₈alkoxy; halo-C₁-C₈alkoxy; hydroxycycloalkoxy; C₁-C₈alkoxy-C₁-C₈alkoxy; aryl; aryl-C₁-C₈alkoxy; heteroaryl; heteroaryl-C₁-C₈alkyl; 5 to 10 membered heterocyclic ring; nitro; carboxy; C₂-C₈alkoxycarbonyl; C₂-C₈alkylcarbonyl; -N(C₁-C₈alkyl)C(O) C₁-C₈alkyl; -N(R¹⁰)R¹¹; -CON(R¹⁰)R¹¹; -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; or -C₁-C₄-alkylene-SO₂N(R¹⁰)R¹¹; wherein each of R¹⁰ and R¹¹ independently is hydrogen; hydroxy; C₁-C₈alkyl; C₂-C₈alkenyl; C₃-C₈cycloalkyl; C₃-C₈cycloalkyl-C₁-C₈alkyl; C₁-C₈alkoxy-C₁-C₈alkyl; hydroxycycloalkoxy-C₁-C₈alkyl; hydroxycycloalkyl; (C₁-C₈alkyl)-carbonyl; aryl-C₁-C₈alkyl which optionally may be substituted on the ring by hydroxy, C₁-C₈alkoxy, carboxy or C₂-C₈alkoxycarbonyl; or 5 to 10 membered heterocyclic ring;

or R¹ and R² form together with the C-atoms to which they are attached aryl or a 5 to 10 membered heteroaryl residue comprising one or two heteroatoms selected from N, O and S; or

each of R⁵ and R⁶ independently is hydrogen; halogen; cyano; C₁-C₈alkyl; halo-C₁-C₈alkyl; C₂-C₈alkenyl; C₂-C₈alkynyl; C₃-C₈cycloalkyl; C₃-C₈cycloalkyl-C₁-C₈alkyl; C₅-C₁₀aryl-C₁-C₈alkyl; each of R⁷, R⁸ and R⁹ is independently hydrogen; hydroxy; C₁-C₈alkyl; C₂-C₈alkenyl; halo-C₁-C₈alkyl; C₁-C₈alkoxy; C₃-C₈cycloalkyl; C₃-C₈cycloalkyl-C₁-C₈alkyl; aryl-C₁-C₈alkyl;

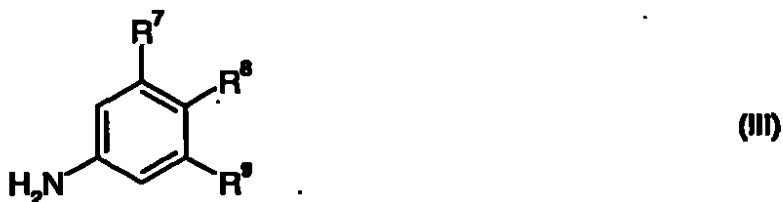
-Y-R¹² wherein Y is a direct bond or O and R¹² is a substituted or unsubstituted 5, 6 or 7 membered heterocyclic ring comprising 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S; carboxy; (C₁-C₈alkoxy)-carbonyl; -N(C₁-C₈alkyl)-CO-NR¹⁰R¹¹; -CONR¹⁰R¹¹; -N(R¹⁰)(R¹¹); -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; R⁷ and R⁸ or R⁸ and R⁹, respectively form together with the carbon atoms to which they are attached, a 5 or 6 membered heterocaryl comprising 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S; or a 5 or 6 membered carbocyclic ring; and wherein at most one of R¹, R² or R³ is -CON(R¹⁰)R¹¹ or -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; in free form or salt form.

2. A process for the production of a compound of formula I according to claim 1, comprising the steps of reacting a compound of formula II



wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and X are as defined in claim 1, and Y is a leaving group;

with a compound of formula III



wherein R⁷, R⁸ and R⁹ are as defined in claim 1;

and recovering the resulting compound of formula I in free form or in salt form, and, where required, converting the compound of formula I obtained in free form into the desired salt form, or vice versa.

3. A compound according to claim 1 in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, for use as a pharmaceutical.

4. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula I according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents therefor.

5. The use of a compound of formula I according to claim 1 in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, as a pharmaceutical for the treatment or prevention of a disease or condition in which ZAP-70, FAK and/or Syk tyrosine kinase activation plays a role or is implicated.

6. The use of a compound of formula I according to claim 1 in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, as a pharmaceutical for the treatment or prevention of a disease or condition in which ZAP-70, FAK and/or Syk tyrosine kinase activation plays a role or is implicated.

7. A combination which comprises (a) a therapeutically effective amount of a ZAP-70, FAK and/or Syk inhibitor and (b) a second drug substance.

8. A method for treating or preventing a disease or condition in which ZAP-70, FAK and/or Syk tyrosine kinase activation plays a role or is implicated, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A method for treating or preventing a disease or condition in which ZAP-70, FAK and/or Syk tyrosine kinase activation plays a role or is implicated, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a ZAP-70, FAK and/or Syk inhibitor in combination with a second drug substance.

128

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

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

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

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

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

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

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

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

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04037772 00000000

Folios: 127

Fecha (MM): 2004-03-30 16:17:24

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG

Oficio N°

00342

ASUNTO:

Radicación N°	04-97772
Solicitud internacional	PCT/EP03/02710
Fecha inicio fase nacional	2004-10-15
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

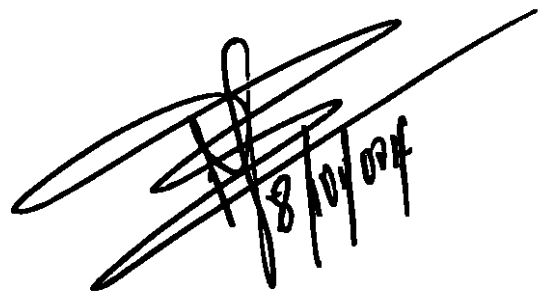
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.
- La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional. (Art. 36.2.b) del tratado PCT).

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
08 OCT. 2004
202063

8/10/04