



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

P.C.T

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **05-1801**

54. TÍTULO INHIBIDORES DE CINTAS DE TIPOINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C03D 401/44 A61K 31/506;
A61P 35/00.

71. SOLICITANTE NOVARTIS AG.

DOMICILIO BAILEA, SUIZA.

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE.

22. BOGOTÁ, D. C., 12/03/2005.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

1
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación : 05001801 00000000 Folios: 20
Fecha (MM): 2005-01-12 16:43:47
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE MARCAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

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: PCT/EP2003/007198 Fecha 4 de julio de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/005281 A1 Fecha 15 de enero de 2004

6 TITULO (54) INHIBIDORES DE CINASAS DE TIROSINA.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/14 // A61K31/506 // A61P35/00

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

REINO UNIDO

REINO UNIDO

(32) Fecha

5 de julio de 2002

20 de diciembre de 2002

(31) Número de Solicitud

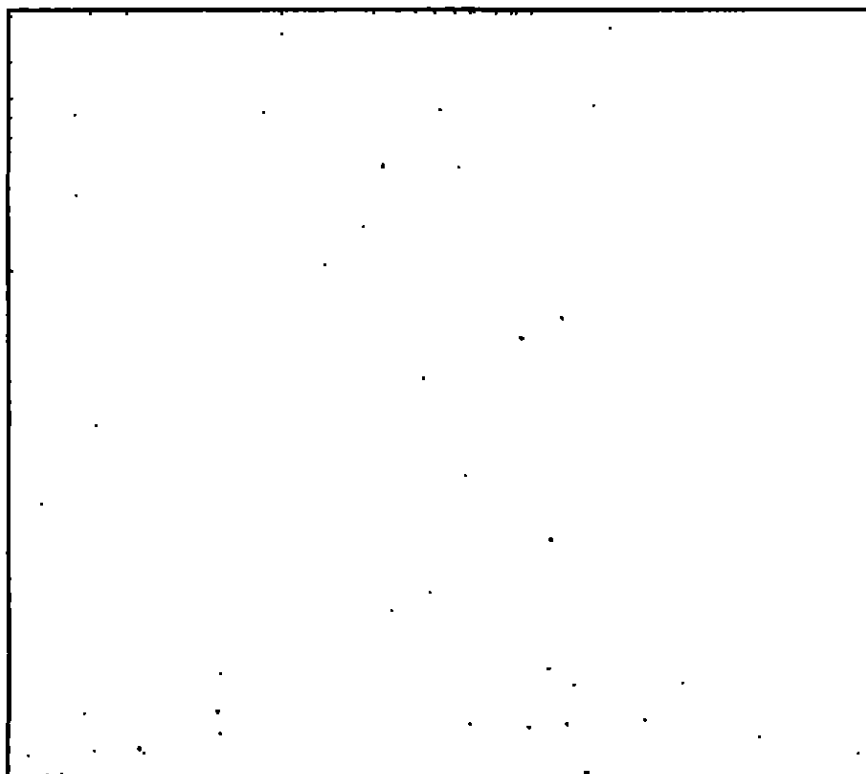
0215676.8

0229893.3

9 Comprobante de pago No. 04 - 99.526 // 05 - 514 Fecha 27/12/04 // 4/01/05

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

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

As. 2788/PCT

2

2708

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 05001001 00000000 Folios: 20
Fecha (AMB): 2005-01-12 16:42:47
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 99,526
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCUBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35848351	27/12/2004	2,160,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2268

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05001001 00000000 Folios: 20
Fecha (AMD): 2005-01-12 16:43:47
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 514
FECHA : ENERO 4 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35848353	03/01/2005	9,441,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	21,000.00
		TOTAL :	\$ 21,000.00

SON: VEINTIUNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **BREITENSTEIN, Werner**
(St. Galler-Ring 179, CH-4054 Basilea, Suiza);
- 2.) **FURET, Pascal**
(Rue du Riegelsbourg, 24, F-68800 Thann, Francia);
- 3.) **JACOB, Sandra**
(Impasse des Lilas 3, F-68800 Thann, Francia);
- 4.) **MANLEY, Paul, William**
(Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim, Suiza).

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 **"INHIBIDORES DE
CINASAS DE TIROSINA"**.

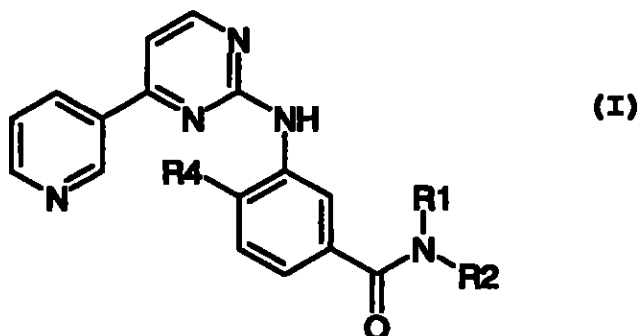
Clase: C07D 401/14


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

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula:

5



10

en donde los sustituyentes R1, R2, y R4 tienen el significado
estipulado y explicado en la descripción de la invención, a
procesos para la preparación de estos compuestos, a
composiciones farmacéuticas que los contienen, al uso de los
15 mismos opcionalmente en combinación con uno o más compuestos
farmacéuticamente activos diferentes, para la terapia de una
enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la
cinasa de proteína, en especial una enfermedad neoplástica,
en particular leucemia, y a un método para el tratamiento de
20 esta enfermedad.

* * * * *

25

INHIBIDORES DE CINASAS DE TIROSINA

La invención se refiere a novedosas pirimidinil-aminobenzamidas sustituidas, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que las contienen, al uso de las mismas opcionalmente en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos diferentes para la terapia de una enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la cinasa de proteína, en especial una enfermedad neoplástica, en particular leucemia, y a un método para el tratamiento de esta enfermedad.

Antecedentes de la Invención

Las cinasas de proteína (PKs) son enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos de serina, treonina, o tirosina en las proteínas celulares. Estas modificaciones posteriores a la traducción de las proteínas de sustrato, actúan como conmutadores moleculares que regulan la proliferación, activación, y/o diferenciación celular. Se ha observado una actividad aberrante o excesiva de la cinasa de proteína en muchos estados de enfermedad, incluyendo desórdenes proliferativos benignos y malignos. En un número de casos, ha sido posible tratar las enfermedades, tales como los desórdenes proliferativos, haciendo uso de los inhibidores de la cinasa de proteína *in vitro* e *in vivo*.

En vista del gran número de inhibidores de cinasa de proteína, y de la multitud de enfermedades proliferativas y otras enfermedades relacionadas con la cinasa de proteína, existe una necesidad siempre existente de proporcionar clases
5 novedosas de compuestos que sean útiles como inhibidores de la cinasa de proteína, y por lo tanto, en el tratamiento de estas enfermedades relacionadas con la cinasa de la proteína tirosina. Lo que se requiere son nuevas clases de compuestos inhibidores de cinasa de proteína farmacéuticamente
10 convenientes.

El Cromosoma de Filadelfia es una marca de la leucemia mielógena crónica (CML), y lleva un gen híbrido que contiene exones N-terminales del gen bcr, y la principal
15 parte C-terminal (exones 2-11) del gen c-abl. El producto genético es una proteína de 210 kD (p210 Bcr-Abl). La parte Abl de la proteína Bcr-Abl, contiene la cinasa de tirosina-abl, que es estrechamente regulada en la c-abl de tipo silvestre, pero es constitutivamente activada en la proteína
20 de fusión Bcr-Abl. Esta cinasa de tirosina desregulada interactúa con múltiples sendas de señalización celular que conducen a la transformación y a la proliferación desregulada de las células (Lugo y colaboradores, Science 247, 1079 [1990]).

Descripción General de la Invención

Ahora se ha encontrado que diferentes compuestos de la clase de pirimidinilaminobenzamida muestran inhibición de la actividad de la cinasa de proteína. Los compuestos de la fórmula I, descritos más adelante con mayor detalle, muestran especialmente la inhibición de una o más cinasas de tirosina, tales como c-Abl, Bcr-Abl, las cinasas de tirosina receptoras PDGF-R, Flt3, VEGF-R, EGF-R, y c-Kit, así como combinaciones de dos o más de éstas; en el caso de las pirimidinilaminobenzamidas novedosas de acuerdo con la invención, los compuestos son apropiados para la inhibición de estas y/u otras cinasas de proteína, en especial las mencionadas anteriormente, y/o para la inhibición de mutantes de estas enzimas, en especial de Bcr-Abl, por ejemplo Glu255 -> mutante de valina. En vista de estas actividades, los compuestos se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad especialmente aberrante o excesiva de estos tipos de cinasas, en especial las mencionadas.

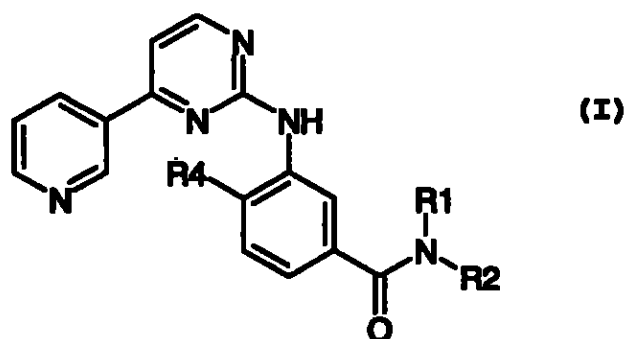
20

Descripción Detallada de la Invención

La invención se refiere a un compuesto de la fórmula I:

25

5



en donde:

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, aciloxialquilo inferior, carboxialquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, o fenilalquilo inferior;

R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más radicales R_3 idénticos o diferentes, cicloalquilo, benz-cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 0, 1, 2, ó 3 átomos del anillo, y 0 ó 1 átomo de oxígeno, y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos ó mono- ó poli-sustituídos;

y R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- ó N,N-di-sustituido, amino mono- ó di-sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 0, 1, 2, ó 3 átomos de nitrógeno del anillo, y 0 ó 1 átomo de oxígeno, y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso

25

están insustituídos ó mono- ó poli-sustituídos;

o en donde R_1 y R_2 representan juntos alquileo con 4, 5, ó 6 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó di-sustituído por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino mono- ó di-sustituído, oxo, piridilo, pirazinilo, ó pirimidinilo; benzalquileo con 4 ó 5 átomos de carbono; oxa-alquileo con un oxígeno y 3 ó 4 átomos de carbono; ó aza-alquileo con un nitrógeno y 3 ó 4 átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituído o sustituído por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior N-mono- ó N,N-di-sustituído, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carboxilo, fenilo, fenilo sustituído, piridinilo, pirimidinilo, ó pirazinilo;

R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, de preferencia, dentro del contexto de esta divulgación, tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera:

El prefijo "inferior" denota un radical que tiene

hasta e incluyendo un máximo de 7, en especial hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados, con ramificación individual o múltiple.

5 Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, y similares, esto se toma para significar también un compuesto, sal, o similar individual.

 Cualesquiera átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R), (S), ó (R,S), de
10 preferencia en la configuración (R) ó (S). Por consiguiente, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, de preferencia como diastereómeros puros de enantiómeros.

 La invención también se refiere a posibles
15 tautómeros de los compuestos de la fórmula I.

 Alquilo inferior es de preferencia alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, de preferencia desde e incluyendo hasta e incluyendo 4, y es lineal o ramificado; de preferencia, alquilo inferior es butilo, tal
20 como butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, propilo, tal como propilo normal o isopropilo, etilo o metilo. De preferencia, alquilo inferior es metilo, propilo, o butilo terciario.

 Acilo inferior es de preferencia formilo o alquilo
25 inferior-carbonilo, en particular acetilo.

Un grupo arilo es un radical aromático que está enlazado con la molécula por medio de un enlace localizado en un átomo de carbono del anillo aromático del radical. En una modalidad preferida, arilo es un radical aromático que tiene

5 de 6 a 14 átomos de carbono, en especial fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, o fenantrenilo, y está insustituido o sustituido por uno o más, de preferencia hasta 3, en especial 1 ó 2 sustituyentes, especialmente seleccionados a partir de amino, amino mono- ó di-sustituido,

10 halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanóilo, benzoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- ó N,N-di-sustituido, amidino,

15 guanidino, ureido, mercapto, sulfo, tioalquilo inferior, tiofenilo, feniltioalquilo inferior, alquilo inferior-tiofenilo, alquilo inferior-sulfinilo, fenilsulfinilo, fenilalquilo inferior-sulfinilo, alquilo inferior-fenilsulfinilo, alquilo inferior-sulfonilo, fenilsulfonilo,

20 fenilalquilo inferior-sulfonilo, alquilo inferior-fenilsulfonilo, haloalquilo inferior-mercapto, haloalquilo inferior-sulfonilo, tal como en especial trifluorometansulfonilo, dihidroxibora ($-B(OH)_2$), heterociclilo, un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico, y

25 alquilendioxilo inferior enlazado con los átomos de carbono

adyacentes del anillo, tal como metilendioxi-
 Arilo es más
 preferiblemente fenilo, naftilo, ó tetrahidronaftilo, que en
 cada caso está insustituido o independientemente sustituido
 por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que
 5 comprende halógeno, en especial flúor, cloro, o bromo;
 hidroxilo, hidroxilo eterificado por alquilo inferior, por
 ejemplo por metilo, por haloalquilo inferior, por ejemplo
 trifluorometilo, o por fenilo; alquilendioxi inferior
 enlazado con 2 átomos de carbono adyacentes, por ejemplo
 10 metilendioxi, alquilo inferior, por ejemplo metilo o
 propilo; haloalquilo inferior, por ejemplo trifluorometilo;
 hidroxialquilo inferior, por ejemplo hidroximetilo ó 2-
 hidroxí-2-propilo; alcoxi inferior-alquilo inferior; por
 ejemplo metoxilo ó 2-metoxietilo; alcoxi inferior-
 15 carbonilalquilo inferior, por ejemplo metoxycarbonilmetilo;
 alquinilo inferior, tal como 1-propinilo; carboxilo
 esterificado, en especial alcoxi inferior-carbonilo, por
 ejemplo metoxycarbonilo, N-propoxycarbonilo, ó
 isopropoxycarbonilo; carbamoilo N-mono-sustituido, en
 20 particular carbamoilo monosustituido por alquilo inferior,
 por ejemplo metilo, propilo normal, ó isopropilo; amino;
 alquilo inferior-amino, por ejemplo metilamino; dialquilo
 inferior-amino, por ejemplo dimetilamino o dietilamino;
 alquilenos inferior-amino, por ejemplo pirrolidino ó
 25 piperidino; oxa-alquilenos inferior-amino, por ejemplo

morfolino, aza-alquileo inferior-amino, por ejemplo piperazino, acilamino, por ejemplo acetilamino o benzoilamino; alquilo inferior-sulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo; sulfamoilo; o fenilsulfonilo.

5 Un grupo cicloalquilo es de preferencia ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ó cicloheptilo, y puede estar insustituido o sustituido por uno o más, en especial 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo definido anteriormente como los sustituyentes para arilo, más
10 preferiblemente alquilo inferior, tal como metilo, alcoxilo inferior, tal como metoxilo o etoxilo, o hidroxilo, y además por oxo, o está fusionado con un anillo benzo, tal como en benzociclopentilo ó benzociclohexilo.

 Alquilo sustituido es alquilo como se definió al
15 final, en especial alquilo inferior, de preferencia metilo; en donde pueden estar presentes uno o más, en especial hasta 3 sustituyentes, primordialmente a partir del grupo seleccionado a partir de halógeno, en especial flúor, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-dialquilo inferior-amino, N-
20 alcanoilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, y fenilalcoxilo inferior-carbonilo. Se prefiere en especial trifluorometilo.

 Amino mono- ó di-sustituido es en especial amino sustituido por uno o dos radicales seleccionados
25 independientemente unos de otros a partir de alquilo

inferior, tal como metilo; hidroxialquilo inferior, tal como
 2-hidroxietilo; alcoxilo inferior-alquilo inferior, tal como
 metoxietilo; fenilalquilo inferior, tal como bencilo ó 2-
 feniletilo; alcanóilo inferior, tal como acetilo; benzoílo;
 5 benzoílo sustituido, en donde el radical de fenilo está en
 especial sustituido por uno o más, de preferencia 1 ó 2
 sustituyentes seleccionados a partir de nitro, amino,
 halógeno, N-alquilo inferior-amino, N,N-dialquilo inferior-
 amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo inferior-
 10 carbonilo, alcanóilo inferior, y carbamoílo; y fenilalcoxilo
 inferior-carbonilo, en donde el radical de fenilo está
 insustituido o en especial sustituido por uno o más, de
 preferencia 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de
 nitro, amino, halógeno, N-alquilo inferior-amino, N,N-
 15 dialquilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo,
 alcoxilo inferior-carbonilo, alcanóilo inferior, y
 carbamoílo; y es de preferencia N-alquilo inferior-amino, tal
 como N-metilamino, hidroxialquilo inferior-amino, tal como 2-
 hidroxietilamino, ó 2-hidroxipropilo, alcoxilo inferior-
 20 alquilo inferior, tal como metoxietilo, fenilalquilo
 inferior-amino, tal como bencilamino, N,N-dialquilo inferior-
 amino, N-fenilalquilo inferior-N-alquilo inferior-amino, N,N-
 dialquilo inferior-fenilamino, alcanóilo inferior-amino, tal
 como acetilamino, o un sustituyente seleccionado a partir del
 25 grupo que comprende benzoilamino y fenilalcoxilo inferior-

carbonilamino, en donde el radical de fenilo en cada caso está insustituido o en especial sustituido por nitro o amino, o también por halógeno, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-dialquilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, 5 alcóxilo inferior-carbonilo, alcanóilo inferior, carbamoilo, o aminocarbonilamino.

Amino disustituido también es alquileno inferior-amino, por ejemplo pirrolidino, 2-oxopirrolidino, ó piperidino; oxa-alquileno inferior-amino, por ejemplo 10 morfolino, ó aza-alquileno inferior-amino, por ejemplo piperazino, o piperazino N-sustituido, tal como N-metilpiperazino ó N-metoxycarbonilpiperazino.

Halógeno es en especial flúor, cloro, bromo, ó yodo, en especial flúor, cloro, o bromo.

15 Hidroxilo eterificado es en especial alquiloóxido de 8 a 20 átomos de carbono, tal como N-deciloóxido, alcóxido inferior (preferido), tal como metóxido, etóxido, isopropiloóxido, ó butiloóxido terciario, fenilalcóxido inferior, tal como benciloóxido, feniloóxido, haloalcóxido 20 inferior, tal como trifluorometóxido, 2,2,2-trifluoroetóxido, ó 1,1,2,2-tetrafluoroetóxido, ó alcóxido inferior que está sustituido por heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, de preferencia alcóxido inferior que está sustituido por imidazolilo, tal como 1H-imidazol-1-ilo, 25 pirrolilo, bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo,

piridilo, en especial 2-, 3-, ó 4-piridilo, pirimidinilo, en especial 2-pirimidinilo, pirazinilo, isoquinolinilo, en especial 3-isoquinolinilo, quinolinilo, indolilo, ó tiazolilo.

5 Hidroxilo esterificado es en especial alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, alcoxilo inferior-carboniloxilo, tal como terbutoxicarboniloxilo, o fenilalcoxilo inferior-carboniloxilo, tal como benciloxicarboniloxilo.

Carboxilo esterificado es en especial alcoxilo
10 inferior-carbonilo, tal como terbutoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, metoxicarbonilo, ó etoxicarbonilo, fenilalcoxilo inferior-carbonilo, ó feniloxicarbonilo.

Alcanoílo es primordialmente alquilcarbonilo, en especial alcanoílo inferior, por ejemplo acetilo.

15 Carbamoílo N-mono- ó N,N-disustituido está en especial sustituido por 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alquilo inferior-fenilalquilo inferior, e hidroxialquilo inferior, o alquileno inferior, oxa-alquileno inferior, o aza-alquileno
20 inferior opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno terminal.

Un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 0, 1, 2, ó 3 átomos de nitrógeno del anillo, y 0 ó 1 átomos de oxígeno, y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en
25 cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos, se

refiere a una fracción heterocíclica que está insaturada en el anillo que enlaza al radical de heteroarilo con el resto de la molécula en la fórmula I, y de preferencia es un anillo, en donde, en el anillo de enlace, pero opcionalmente
5 también en cualquier anillo templado, cuando menos un átomo de carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde el anillo de enlace de preferencia tiene de 5 a 12, más preferiblemente 5 ó 6 átomos del anillo; y el
10 cual puede estar insustituido o sustituido por uno o más, en especial 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo definido anteriormente como los sustituyentes para arilo, más preferiblemente por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxilo inferior, tal como metoxilo ó etoxilo, o hidroxilo.

15 De preferencia, el grupo heteroarilo mono- ó bicíclico se selecciona a partir de 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, indazolilo, purinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 4H-quinolizininilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, 20 naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinolinilo, pteridinilo, indolizininilo, 3H-indolilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furazanilo, benzo[d]pirazolilo, tienilo, y furanilo. De una manera más preferible, el grupo
25 heteroarilo mono- ó bicíclico se selecciona a partir del

grupo que consiste en pirrolilo, imidazolilo, tal como 1H-imidazol-1-ilo, bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo, indazolilo, en especial 5-indazolilo, piridilo, en especial 2-, 3-, ó 4-piridilo, pirimidinilo, en especial 2-
5 pirimidinilo, pirazinilo, isoquinolinilo, en especial 3-isoquinolinilo, quinolinilo, en especial 4- u 8-quinolinilo, indolilo, en especial 3-indolilo, tiazolilo, benzo[d]pirazolilo, tienilo, y furanilo. En una modalidad preferida de la invención, el radical de piridilo está
10 sustituido por hidroxilo en la posición orto para el átomo de nitrógeno, y por consiguiente, existe cuando menos parcialmente en la forma del tautómero correspondiente que es piridin-(1H)-2-ona. En otra modalidad preferida, el radical de pirimidinilo está sustituido por hidroxilo, tanto en la
15 posición 2 como 4, y por consiguiente, existe en varias formas tautoméricas, por ejemplo como pirimidina-(1H,3H)-2,4-diona.

Heterociclilo es en especial un sistema heterocíclico de 5, 6, ó 7 miembros, con 1 ó 2 heteroátomos
20 seleccionados a partir del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno, y azufre, que puede estar insaturado o total o parcialmente saturado, y está insustituido o sustituido en especial por alquilo inferior, tal como metilo, fenilalquilo inferior, ta como bencilo, oxo, ó heteroarilo, tal como 2-
25 piperazinilo; heterociclilo es en especial 2- ó 3-

25
21

pirrilidinilo, 2-oxo-5-pirrolidinilo, piperidinilo, N-bencil-
4-piperidinilo, N-alquilo inferior-4-piperidinilo, N-alquilo
inferior-piperazinilo, morfolinilo, por ejemplo 2- ó 3-
morfolinilo, 2-oxo-1H-azepin-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, ó
5 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo.

Las sales son en especial las sales
farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula
I.

Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de
10 adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o
inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula I con
un átomo de nitrógeno básico, en especial las sales
farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos
adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como
15 ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los
ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos
carboxílico, fosfónico, sulfónico, o sulfámico, por ejemplo
ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido
decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico,
20 ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido
pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido
tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido
glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido
hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido
25 ciclohexancarboxílico, ácido adamantancarboxílico, ácido

benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido
ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico,
ácido metan- ó etan-sulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico,
ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 2-
5 naftalensulfónico, ácido 1,5-naftalendisulfónico, ácido 2-,
3-, ó 4-metilbencensulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido
etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-
ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil-, ó N-propil-
sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como
10 ácido ascórbico.

En la presencia de radicales negativamente
cargados, tales como carboxilo o sulfo, también se pueden
formar sales con bases, por ejemplo sales de metales o de
amonio, tales como sales de metales alcalinos o de metales
15 alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio,
magnesio, o calcio, o sales de amonio con amoniaco o aminas
orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por
ejemplo trietilamina o tri(2-hidroxietil)amina, o bases
heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina ó N,N'-
20 dimetilpiperazina.

Cuando están presentes un grupo básico y un grupo
ácido en la misma molécula, un compuesto de la fórmula I
también puede formar sales internas.

Para propósitos de aislamiento o purificación,
25 también es posible utilizar sales farmacéuticamente

inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (donde sea aplicable, en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por consiguiente, 5 éstas son las preferidas.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquéllos en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o 10 identificación de los compuestos novedosos, se debe entender que cualquier referencia a los compuestos libres anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, también se refiere a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.

15 Los compuestos de la fórmula I y sus N-óxidos tienen valiosas propiedades farmacológicas, como se describe anteriormente en la presente y posteriormente en la presente.

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de c-Abl, Bcr-Abl, y de la actividad de la cinasa 20 de tirosina receptora de VEGF, se puede demostrar como sigue:

Prueba de actividad contra la cinasa de la proteína tirosina c-Abl. La prueba se conduce como un ensayo de fijación de filtro como sigue: se clona el dominio de cinasa marcado con His de c-Abl, y se expresa en el sistema de 25 baculovirus/Sf9, como es descrito por Bhat y colaboradores,

J. Biol. Chem. 272, 16170-5 (1997). Se purifica una proteína de 37 kD (cinasa c-Abl) mediante un procedimiento de dos pasos sobre una columna de quelato de metal de cobalto, seguida por una columna de intercambio de aniones con un
5 rendimiento de 1 a 2 miligramos/litro de células SF9. La pureza de la cinasa c-Abl es >90 por ciento, juzgada mediante SDS-PAGE después del teñido con azul Coomassie. El ensayo contiene: cinasa c-Abl (50 nanogramos), Tris-HCl 20 mM, pH de 7.5, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 10 μM, DTT 1 mM, y 0.06 μCi/ensayo
10 [γ³³P]-ATP (ATP 5 μM) utilizando 30 microgramos/mililitro de poli-Ala, Glu, Lys, Tyr-6:2:5:1 (Poly-AEKY, Sigma P1152) en la presencia de sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento, volumen total de 30 microlitros. Las reacciones se terminan mediante la adición de 10 microlitros de EDTA 250 mM, y se
15 transfieren 30 microlitros de la mezcla de reacción a una membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, EUA) previamente remojada durante 5 minutos con metanol, enjuagada con agua, luego remojada durante 5 minutos con H₃PO₄ al 0.5 por ciento, y montada sobre un múltiple al vacío con la
20 fuente de vacío desconectada. Después de manchar todas las muestras, se conecta el vacío, y cada pozo se enjuaga con 200 microlitros de H₃PO₄ al 0.5 por ciento. Las membranas se remueven y se lava sobre un agitador con H₃PO₄ al 0.5 por ciento (cuatro veces), y una vez con etanol. Las membranas se
25 cuentan después de secarse a temperatura ambiente, montarse

en un marco de 96 pozos Packard TopCount, y después de la adición de 10 microlitros/pozo de Microscint TM (Packard).

Prueba de actividad contra Bcr-Abl. La línea celular progenitora mieloide de murino 32Dcl3 transfectada
5 con el vector de expresión de p210 Bcr-Abl: pGDp210Bcr/Abl (32D-bcr/abl) se obtuvo de J. Griffin (Dana Faber Cancer Institute, Boston, MA, EUA). Las células expresan la proteína de fusión Bcr-Abl con una cinasa abl constitutivamente activa, y proliferan independientes del factor de
10 crecimiento. Las células se expanden en RPMI 1640 (AMIMED), suero fetal de becerro al 10 por ciento, glutamina 2 mM (Gibco) ("medio completo"), y se prepara un suministro de trabajo congelando alícuotas de 2×10^6 células por frasco en un medio de congelación (FCS al 95 por ciento, DMSO al 5
15 por ciento (SIGMA)). Después de descongelar, las células se utilizan durante máximo 10 a 12 pasos para los experimentos.

Para los ensayos celulares, los compuestos se disuelven en sulfóxido de dimetilo, y se diluyen con el medio completo para dar una concentración inicial de 10 μ M, seguido
20 por la preparación de diluciones triples en serie en el medio completo. Se siembran 200,000 células 32D-Bcr/Abl en 50 microlitros del medio completo por pozo en placas de cultivo de tejido de fondo redondo de 96 pozos. Se agregan 50 microlitros por pozo de diluciones triples en serie del
25 compuesto de prueba a las células por triplicado. Se utilizan

células no tratadas como control. El compuesto se incubaba junto con las células durante 90 minutos a 37°C, CO₂ al 5 por ciento, seguido por centrifugación de las placas de cultivo de tejido a 1,300 rpm (centrífugo Beckmann GPR), y la remoción de los sobrenadantes mediante aspiración cuidadosa, teniendo cuidado de no remover cualquiera de las células granuladas. Los gránulos celulares se lisan mediante la adición de 150 microlitros de regulador de lisis (Tris/HCl 50 mM, pH de 7.4, cloruro de sodio 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 1 mM, NP-40 al 1 por ciento, ortovanadato de sodio 2 mM, PMSF 1 mM, 50 microgramos/mililitro de aprotinina, y 80 microgramos/mililitro de leupeptina), y se utilizan inmediatamente para el ELISA, o bien se almacenan congelados en las placas a -20°C hasta su uso.

Las placas ELISA negras (placas negras Packard HTRF-96) se recubren previamente durante la noche a 4°C con 50 nanogramos/pozo del dominio policlonal de conejo anti-abl-SH3: Ab 06-466, de Upstate, en 50 microlitros de suero regulado con fosfato. Después de lavar tres veces con 200 microlitros/pozo de suero regulado con fosfato conteniendo Tween 20 al 0.05 por ciento (PBST) y TopBlock al 0.5 por ciento (Juro), los sitios de enlace de proteína residual se bloquean con 200 microlitros/pozo de PBST, TopBlock al 3 por ciento durante 4 horas a temperatura ambiente, seguido por incubación con 50 microlitros de los lisados de las células

no tratadas o tratadas con compuesto (20 microgramos de proteína total por pozo) durante 3 a 4 horas a 4°C. Después de tres lavados, se agregan 50 microlitros/pozo de Ab PY20(AP) anti-fosfotirosina marcada con fosfatasa alcalina (Zymed) diluida a 0.2 microgramos/mililitro en regulador de bloqueo, y se incuban durante la noche (4°C). Para todos los pasos de incubación, las placas se cubren con selladores de placas (Costar). Finalmente, las placas se lavan otras tres veces con regulador de lavado, y una vez con agua desionizada antes de agregarse 90 microlitros/pozo del sustrato-AP CDPStar RTU con Emerald II. Las placas, ahora selladas con selladores de placas Packard TopSeal^{MR}-A, se incuban durante 45 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad, y se cuantifica la luminiscencia midiendo los conteos por segundo (CPS) con un Contador de Cintilación de Microplacas Packard Top Count (Top Count). Se calcula la diferencia entre la lectura ELISA (CPS) obtenida con los lisados de las células 32D-Bcr/Abl no tratadas, y la lectura para el fondo del ensayo (todos los componentes, pero sin el lisado celular), y se toman como el 100 por ciento, reflejando la proteína Bcr-Abl constitutivamente fosforilada presente en estas células. La actividad del compuesto sobre la actividad de cinasa Bcr-Abl se expresa como un porcentaje de reducción de la fosforilación de Bcr-Abl. Los valores para IC₅₀ e IC₉₀ se determinan a partir de las curvas de respuesta a la dosis

mediante extrapolación gráfica.

Prueba de actividad contra la cinasa de tirosina receptora de VEGF. La prueba se conduce utilizando la cinasa de tirosina receptora de VEGF Flt-1. El procedimiento
5 detallado es como sigue: 30 microlitros de solución de cinasa (10 nanogramos del dominio de cinasa de Flt-1, Shibuya y colaboradores, Oncogene 5, 519-24 [1990]) en Tris·HCl 20 mM, pH de 7.5, dicloruro de manganeso 3 mM (MnCl_2), cloruro de magnesio 3 mM (MgCl_2), vanadato de sodio 10 μM , 0.25
10 miligramos/mililitro de polietilenglicol (PEG) 20,000, ditioeritritol 1 mM, y 3 microgramos/microlitro de poli(Glu, Tyr) 4:1 (Sigma, Buchs, Suiza), [^{33}P]-ATP 8 μM (0.2 μCi), sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento, y 0 a 100 μM del compuesto que se vaya a probar, se incuban juntos durante 10
15 minutos a temperatura ambiente. Luego se termina la reacción mediante la adición de 10 microlitros de tetra-acetato de etilendiamina 0.25 M (EDTA), pH de 7. Utilizando un dosificador de múltiples canales (LAB SYSTEMS, EUA), se aplica una alícuota de 20 microlitros a una membrana de PVDF
20 (= difluoruro de polivinilo) Immobilon P (Millipore, Bedford, EUA), a través de un múltiple de filtro de microtitulación Gibco-BRL, y se conecta a un vacío. En seguida de la eliminación completa del líquido, la membrana se lava cuatro veces sucesivamente en un baño conteniendo ácido fosfórico al
25 0.5 por ciento (H_3PO_4), y una vez con etanol, se incuba

durante 10 minutos, cada vez con agitación, luego se monta en un Múltiple Hewlett Parckard Top Count, y se mide la radioactividad después de la adición de 10 microlitros de Microscint® (líquido contador de β -cintilación). Los valores

5 IC₅₀ se determinan mediante análisis de regresión lineal de los porcentajes para la inhibición de cada compuesto en cuando menos cuatro concentraciones (como regla, 0.01, 0.1, 1.0, y 10 micromoles). Los valores IC₅₀ que se pueden encontrar con los compuestos de la fórmula I están en el

10 rango de 1 a 10,000 nM, de preferencia en el rango de 1 a 100 nM.

La inhibición de la autofosforilación del receptor KDR inducido por VEGF se puede confirmar con un experimento

in vitro adicional en las células: se siembran células CHO

15 transfectadas, que expresan permanentemente al receptor de VEGF humano (KDR), en un medio de cultivo completo con suero fetal de becerro al 10 por ciento (FCS), en placas de cultivo celular de 6 pozos, y se incuban a 37°C bajo CO₂ al 5 por

ciento, hasta que muestren una confluencia de aproximadamente

20 el 80 por ciento. Luego se diluyen en el medio de cultivo los compuestos que se vayan a probar (sin suero fetal de becerro, con albúmina de suero bovino al 0.1 por ciento), y se agregan a las células (los controles comprenden al medio sin compuestos de prueba). Después de 2 horas de incubación a

25 37°C, se agrega VEGF recombinante; la concentración de VEGF

final es de 20 nanogramos/mililitro. Después de una incubación adicional de 5 minutos a 37°C, las células se lavan dos veces con PBS (suero regulado con fosfato) helado, e inmediatamente se lisan en 100 microlitros de regulador de lisis por pozo. Luego se centrifugan los lisados para remover los núcleos celulares, y se determinan las concentraciones de proteína de los sobrenadantes utilizando un ensayo de proteína comercial (BIORAD). Entonces los lisados se pueden utilizar inmediatamente, o si es necesario, se almacenan a -20°C. Se lleva a cabo un ELISA de emparedado para medir la fosforilación del receptor KDR: un anticuerpo monoclonal para KDR (por ejemplo, Mab 1495.12.14) se inmoviliza sobre placas ELISA negras (OptiPlate^{MR} HTRF-96 de Packard). Luego se lavan las placas, y se saturan los sitios de enlace de proteína libres restantes con albúmina de suero bovino al 1 por ciento en suero regulado con fosfato. Después se incuban los lisados celulares (20 microgramos de proteína por pozo) en estas placas durante la noche a 4°C, junto con un anticuerpo anti-fosfotirosina acoplado con fosfatasa alcalina (PY20:AP de Transduction Laboratories). Las placas se lavan nuevamente, y luego se demuestra el enlace del anticuerpo anti-fosfotirosina con el receptor fosforilado capturado, utilizando un sustrato AP luminescente (CDP-Star, listo para usarse, con Emerald II; TROPIX). La luminiscencia se mide en un Contador de Cintilación de Microplacas (Packard Top Count

(Top Count). La diferencia entre la señal del control positivo (estimulado con VEGF), y aquélla del control negativo (no estimulado con VEGF) corresponde a la fosforilación del receptor KDR inducida por VEGF (= 100 por ciento). La actividad de las sustancias probadas se calcula como el porcentaje de inhibición de la fosforilación del receptor KDR inducida por VEGF, en donde la concentración de la sustancia que induce la mitad de la inhibición máxima se define como la ED₅₀ (dosis efectiva para una inhibición del 50 por ciento). Los compuestos de la fórmula I muestran aquí de preferencia valores ED₅₀ en el rango de 0.25 nM a 1,000 nM, de preferencia de 0.25 a 250 nM.

Un compuesto de la fórmula I, o un N-óxido del mismo, inhibe hasta diferentes grados también otras cinasas de tirosina involucradas en la transducción de señales, que son mediadas por factores tróficos, por ejemplo Bcr-Abl y la cinasa Abl, Arg, las cinasas de la familia Src, en especial la cinasa c-Src, Lck, y Fyn; también las cinasas de la familia EGF, por ejemplo la cinasa c-erbB2 (HER-2), la cinasa c-erbB3, la cinasa c-erbB4; la cinasa receptora del factor de crecimiento tipo insulina (cinasa IGF-1), en especial los miembros de la familia de la cinasa de tirosina receptora de PDGF, tales como la cinasa de receptora de PDGF, la cinasa receptora de CSF-1, la cinasa receptora de Kit, y la cinasa receptora de VEGF; y también las cinasas de serina/treonina,

todas las cuales tienen un papel en la regulación del crecimiento y en la transformación en las células de mamífero, incluyendo en las células humanas.

La inhibición de la cinasa de tirosina c-erbB2
5 (HER-2) se puede medir, por ejemplo, de la misma manera que la inhibición de la cinasa de proteína EGF-R, utilizando procedimientos conocidos.

Con base en estos estudios, un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención muestra eficacia
10 terapéutica en especial contra los desórdenes dependientes de la cinasa de proteína, en especial enfermedades proliferativas.

Con base en su eficacia como inhibidores de la actividad de la cinasa de tirosina receptora de VEGF, los
15 compuestos de la fórmula I inhiben primordialmente el crecimiento de los vasos sanguíneos, y por lo tanto, por ejemplo, son efectivos contra un número de enfermedades asociadas con la angiogénesis desregulada, en especial las enfermedades ocasionadas por neovascularización ocular, en
20 especial retinopatías, tales como retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, tal como hemangioma, desórdenes proliferativos celulares mesangiales, tales como enfermedades renales crónicas o agudas, por ejemplo nefropatía diabética,
25 nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía

trombótica o rechazo de trasplante, o en especial insuficiencia renal inflamatoria, tal como glomerulonefritis, en especial glomerulonefritis mesangioproliferativa, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, nefroesclerosis hipertensiva, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, diabetes, endometriosis, asma crónico, y en especial enfermedades neoplásticas (tumores sólidos, pero también leucemias y otros "tumores líquidos", especialmente aquéllos que expresan c-kit, KDR, Flt-1, ó Flt-3), tales como especialmente cáncer del pecho, cáncer del colon, cáncer del pulmón (en especial cáncer pulmonar de células pequeñas), cáncer de la próstata, o sarcoma de Kaposi. Un compuesto de la fórmula I (o un N-óxido del mismo) inhibe el crecimiento de tumores, y es especialmente adecuado para prevenir la extensión metastásica de tumores y el crecimiento de micrometástasis.

Un compuesto de la fórmula I se puede administrar solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes, tomando la posible terapia de combinación la forma de combinaciones fijas, o la administración de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos diferentes escalonados o dados independientemente unos de otros, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más agentes terapéuticos diferentes. Un compuesto de la fórmula I, además o en adición, se puede administrar

especialmente para la terapia de tumores, tales como terapia de leucemia, en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica, o una combinación de los mismos. Igualmente es posible la terapia a largo plazo
5 como una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describe anteriormente. Otros posibles tratamientos son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o inclusive la terapia quimiopreventiva, por ejemplo en los
10 pacientes en riesgo.

Los agentes terapéuticos para la posible combinación son en especial uno o más compuestos citostáticos o citotóxicos, por ejemplo un agente quimioterapéutico o varios seleccionados a partir del grupo que comprende
15 indarrubicina, citarabina, interferón, hidroxiurea, bisulfán, o un inhibidor de la biosíntesis de poliamina, un inhibidor de la cinasa de proteína, en especial de la cinasa de proteína serina/treonina, tal como la cinasa C de proteína, o de la cinasa de la proteína tirosina, tal como la cinasa de
20 tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico, una citocina, un regulador del crecimiento negativo, tal como TGF- β ó IFN- β , un inhibidor de aromatasa, un citostático clásico, y un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada.

25 Un compuesto de acuerdo con la invención no es

solamente para el manejo (profiláctico y de preferencia terapéutico) de seres humanos, sino también para el tratamiento de otros animales de sangre caliente, por ejemplo de animales comercialmente útiles, por ejemplo roedores, 5 tales como ratones, conejos o ratas, o conejillos de indias. Este compuesto también se puede utilizar como un estándar de referencia en los sistemas de prueba descritos anteriormente para permitir una comparación con otros compuestos.

En general, la invención también se refiere al uso 10 de un compuesto de la fórmula I ó N-óxido del mismo, para la inhibición de la actividad de la cinasa de tirosina, ya sea *in vitro* ó *in vivo*.

Con los grupos de compuestos preferidos de la fórmula I y sus N-óxidos mencionados posteriormente en la 15 presente, se pueden utilizar razonablemente las definiciones de los sustituyentes a partir de las definiciones generales mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo, para reemplazar las definiciones más generales con definiciones más específicas, o especialmente con definiciones 20 caracterizadas como preferidas.

En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde:

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, aciloxialquilo inferior, 25 carboxialquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo

inferior, ó fenilalquilo inferior;

R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 radicales idénticos o diferentes R_3 , cicloalquilo, benzocicloalquilo, 5 heterociclilo, un grupo arilo, ó un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1, 2, ó 3 átomos de nitrógeno o 1 átomo de azufre, cuyos grupos arilo y heteroarilo en cada caso están insustituídos ó mono- ó poli-sustituídos;

y R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, 10 aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- ó N,N-disustituído, amino, amino mono- ó di-sustituído, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, furanoilo, tienoilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1, 2, ó 3 átomos de nitrógeno 15 del anillo, 0 ó 1 átomo de oxígeno del anillo, y 0 ó 1 átomo de azufre del anillo, cuyos grupos arilo y heteroarilo en cada caso están insustituídos ó mono- ó poli-sustituídos;

o en donde R_1 y R_2 representan juntos alquileno con 4 ó 5 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó disustituído 20 por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, amino mono- ó disustituído, piridilo, pirazinilo, ó pirimidínilo; benzalquileno con 4 ó 5 átomos de carbono en el grupo alquileno; oxa-alquileno con 1 oxígeno y 3 ó 4 átomos de 25 carbono, ó aza-alquileno con 1 nitrógeno y 3 ó 4 átomos de

carbono, en donde el nitrógeno está insustituido o sustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior N-mono-
5 ó N,N-disustituido, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo;

R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior, ó halógeno; y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable
10 de este compuesto.

De una manera más particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde:

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo
15 inferior, o fenilalquilo inferior;

R₂ representa hidrógeno, alquilo inferior, opcionalmente sustituido por 1 ó 2 radicales idénticos o diferentes R₃, ciclopentilo, benzociclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, piperidinilo, piperidinilo N-
20 sustituido, morfolinilo, azepinilo, oxo-azepinilo, oxazepinilo, fenilo, naftalinilo, tetrahidronaftalinilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyos grupos fenilo, naftalinilo, y heteroarilo en cada caso están insustituidos ó mono- ó poli-
25 sustituidos, tienilo, o alcoxilo inferior-carbonilalquilo

inferior-tienilo;

y R₃ representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- ó N,N-disustituido, amino, alquilo
5 inferior-amino, dialquilo inferior-amino, fenilamino, N-alquilo inferior-N-fenilamino, pirrolidinilo, oxopirrolidino, piperidino, morfolino, imidazolino, oxoimidazolino, cicloalquilo, heterociclilo, furilo, fenilo, naftalinilo, tetrahidronaftalinilo, ó un grupo heteroarilo mono- ó
10 bicíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyos grupos fenilo, naftalinilo, y heteroarilo están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos;

o en donde R₁ y R₂ representan juntos alquilenos con 4 ó 5 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó disustituídos
15 por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, amino mono- ó disustituido, piridilo, pirazinilo, ó pirimidinilo; benzalquilenos con 4 ó 5 átomos de carbono en el grupo alquilenos; oxa-alquilenos con 1 oxígeno y 4 átomos de carbono;
20 o aza-alquilenos con 1 nitrógeno y 4 átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituido o sustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior N-mono-
25 ó N,N-disustituido, cicloalquilo, alcoxilo inferior-

carbonilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo, ó pirazinilo;

R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno;

5 y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

De una manera más particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde:

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, ó fenilalquilo inferior;

R₂ representa hidrógeno; alquilo inferior, opcionalmente sustituido por un radical R₃, por dos grupos fenilo, por dos grupos alcoxilo inferior-carbonilo, por 15 fenilo y alcoxilo inferior-carbonilo, o por hidroxifenilo y alcoxilo inferior-carbonilo; ciclopentilo; benzociclopentilo; ciclohexilo; pirrolidinilo; oxazolinilo; piperidinilo; N-alquilo inferior-piperidinilo; N-bencilpiperidinilo; N-pirimidinilpiperidinilo; morfolinilo, azepinilo; oxo- 20 azepinilo; oxazepinilo; fenilo, naftalinilo, tetrahidronaftalinilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyos grupos fenilo, naftalinilo, y heteroarilo en cada caso están insustituídos o sustituidos por 1 ó 2 sustituyentes. 25 seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo

inferior, trifluoroalquilo inferior, hidroxialquilo inferior,
 alcoxilo inferior-alquilo inferior, aminoalquilo inferior,
 alquilo inferior-aminoalquilo inferior, dialquilo inferior-
 aminoalquilo inferior, N-ciclohexil-N-alquilo inferior-
 5 aminoalquilo inferior, alcoxilo inferior-
 carbonilpiperidinoalquilo inferior, N-alquilo inferior-
 piperazinoalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo
 inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, trifluoroalcoxilo
 inferior, 1H-imidazolilalcoxilo inferior, alcanoiloxilo
 10 inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-
 carbonilo, carbamoilo, alquilo inferior-carbamoilo, amino,
 alcanoililo inferior-amino, benzoilamino, amino mono- ó
 disustituido por alquilo inferior, por hidroxialquilo
 inferior, o por alcoxilo inferior-alquilo inferior, 1H-
 15 imidazolilo, mono- ó di-alquilo inferior-1H-imidazolilo,
 pirrolidinilo, piperidino, piperazino, N-alquilo inferior-
 piperazino, morfolino, sulfamoilo, alquilo inferior-
 sulfonilo, fenilsulfonilo, alquilo inferior-sulfinilo,
 fenilsulfinilo, tioalquilo inferior, tiofenilo, fenilo,
 20 piridilo, halogenilo, o benzoilo; tienilo; o alcoxilo
 inferior-carbonilalquilo inferior-tienilo; y

R₃ representa hidroxilo, alcoxilo inferior,
 aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo,
 carbamoilo, carbamoilo mono- ó disustituido por alquilo
 25 inferior, fenilo, o alquileno inferior, amino, alquilo

inferior-amino, dialquilo inferior-amino, fenilamino, N-
alquilo inferior-N-fenilamino, pirrolidino, oxopirrolidino,
piperidino, morfolino, imidazolino, oxoimidazolino,
cicloalquilo, heterociclilo, furilo; fenilo, naftalinilo,
5 tetrahidronaftalinilo, o un grupo heteroarilo mono- ó
bicíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyos
grupos fenilo, naftalinilo, y heteroarilo están insustituídos
o sustituidos por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir
del grupo que consiste en alquilo inferior, trifluoroalquilo
10 inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior,
hidroxilo, alcoxilo inferior, trifluoroalcoxilo inferior,
alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo
inferior-carbonilo, carbamoilo, amino, alcanoilo inferior-
amino, benzoilamino, amino mono- ó disustituido por alquilo
15 inferior, por hidroxialquilo inferior, o por alcoxilo
inferior-alquilo inferior, pirrolidino, piperidino,
morfolino, piperazino, N-alquilo inferior-piperazino, N-
alcoxilo inferior-carbonilpiperazino, fenilo, piridilo, 1H-
imidazolilo, alquilo inferior-1H-imidazolilo, sulfamoilo,
20 alquilo inferior-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquilo inferior-
sulfinilo, fenilsulfinilo, tioalquilo inferior, tiofenilo,
halogenilo, o benzoilo;

o en donde R_1 y R_2 representan juntos alquileno con
4 ó 5 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó disustituido
25 por alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, hidroxilo,

alcoxilo inferior, amino, benzoilamino, piperidino, piridilo, pirazinilo, ó pirimidinilo; benzalquileno con 4 ó 5 átomos de carbono en el grupo alquileno; oxa-alquileno con 1 oxígeno y 4 átomos de carbono; o aza-alquileno con 1 nitrógeno y 4 átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituido o sustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior N-mono- ó N,N-disustituido por alquilo inferior, fenilo, alquileno inferior y oxa-alquileno inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, fenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, trifluorometoxifenilo, piridinilo, pirimidinilo, ó pirazinilo;

R₄ representa hidrógeno o alquilo inferior; y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

En un grupo preferido de compuestos de la fórmula I,

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, o bencilo;

R₂ representa alquilo inferior, opcionalmente sustituido por un radical R₃, por dos grupos fenilo, por dos grupos alcoxilo inferior-carbonilo, por fenilo y alcoxilo inferior-carbonilo, o por hidroxifenilo y alcoxilo inferior-carbonilo; ciclopentilo; benzociclopentilo; ciclohexilo;

pirrolidinilo; piperidinilo; N-alquilo inferior-piperidinilo;
N-bencilpiperidinilo; N-piperidinilo; morfolinilo; azepinilo;
oxoazepinilo; fenilo; naftalinilo; tetrahidronaftalinilo;
piridilo; alquilo inferior-piridilo; quinolinilo; tienilo;
5 alcoxilo inferior-carbonilmetiltienilo; o fenilo sustituido
por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que
consiste en alquilo inferior, trifluoroalquilo inferior,
hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, alquilo
inferior-aminoalquilo inferior, dialquilo inferior-
10 aminoalquilo inferior, N-ciclohexil-N-alquilo inferior-
aminoalquilo inferior, alcoxilo inferior-
carbonilpiperidinoalquilo inferior, N-alquilo inferior-
piperazinoalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo
inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, trifluoroalcoxilo
15 inferior, 1H-imidazolilalcoxilo inferior, alcanoiloxilo
inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-
carbonilo, carbamoilo, alquilo inferior-carbamoilo, amino,
alcanoilo inferior-amino, benzoilamino, amino mono- ó
disustituido por alquilo inferior, por hidroxialquilo
20 inferior, ó por alcoxilo inferior-alquilo inferior, 1H-
imidazolilo, alquilo inferior-1H-imidazolilo, pirrolidino,
piperidino, pirazino, N-alquilo inferior-piperazino,
morfolino, sulfamoilo, alquilo inferior-sulfonilo, fenilo,
piridilo, halogenilo, o benzoilo;
25 y R₃ representa hidroxilo, alcoxilo inferior,

alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, fenilamino, N-alquilo inferior-N-fenilamino, pirrolidino, oxopirrolidino, 5 piperidino, morfolino, imidazolino, oxoimidazolino, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, fenilo, naftalinilo, tetrahidronaftalinilo, furilo, un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyo grupo heteroarilo está insustituido ó mono- ó 10 disustituido por alquilo inferior, hidroxilo y alcoxilo inferior, o fenilo sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo inferior, trifluoroalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, 15 trifluoroalcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, amino, alcanoilo inferior-amino, benzoilamino, amino mono- ó disustituido por alquilo inferior, por hidroxialquilo inferior, o por alcoxilo inferior-alquilo 20 inferior, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-alquilo inferior-piperazino, N-alcoxilo inferior-carbonilpiperazino, fenilo, piridilo, 1H-imidazolilo, alquilo inferior-1H-imidazolilo, sulfamoilo, alquilo inferior-sulfonilo, halogenilo, o benzoilo;

25 o en donde R_1 y R_2 representan juntos alquilenos con

4 ó 5 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó disustituido por fenilo, hidroxilo, amino, benzoilamino, o piperidino; benzalquileno con 4 ó 5 átomos de carbono en el grupo alquileno; oxa-alquileno con 1 oxígeno y 4 átomos de carbono; 5 o aza-alquileno con 1 nitrógeno y 4 átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituido o sustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, pirrolidinocarbonilalquilo inferior, morfolinocarbonilalquilo 10 inferior, ciclopentilo, alcoxilo inferior-carbonilo, fenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo; pirimidinilo, o pirazinilo;

R_4 representa hidrógeno o metilo;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable 15 de este compuesto.

Un grupo especialmente preferido de compuestos comprende a los compuestos de la fórmula I en donde:

R_1 representa hidrógeno, y

R_2 representa fenilo sustituido por 20 trifluorometilo, en especial 3-trifluorometilfenilo, y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado a partir del grupo que consiste en hidroxialquilo inferior, por ejemplo 1-hidroxi-1-metiletilo, alquilo inferior-amino, por ejemplo metil- ó etilamino, hidroxialquilo inferior-amino, 25 por ejemplo 2-hidroxi-1-propilamino, ó 2-hidroxi-2-

propilamino, dialquilo inferior-amino, por ejemplo dietilamino, 1H-imidazolilo, alquilo inferior-1H-imidazolilo, por ejemplo 2- ó 4-metil-1H-imidazolilo, carbamoilo, alquilo inferior-carbamoilo, por ejemplo metilcarbamoilo, 5 pirrolidino, piperidino, piperazino, alquilo inferior-piperazino, por ejemplo 4-metilpiperazino, morfolino, alcóxilo inferior, por ejemplo metóxilo, fluoroalcóxilo inferior, por ejemplo trifluorometóxilo ó 2,2,2-trifluoroetóxilo, fenilo, piridilo, por ejemplo 2-, 3-, ó 4- 10 piridilo, y halogenilo, por ejemplo cloro o flúor;

R₄ representa metilo;

y un N-óxido ó una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

Una modalidad preferida de la invención se refiere 15 a compuestos de la fórmula I en donde:

R₁ es hidrógeno,

R₂ representa fenilo que está mono- ó disustituido por imidazolalcóxilo inferior, alquilo inferior-amino, trifluorometilo, hidroxialquilo inferior-amino, bis-(alcóxilo 20 inferior-alquilo inferior)-amino, alquilo inferior-piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, fenilo, piridilo, imidazolilo que está insustituido o mono- ó disustituido por alquilo inferior o N-alquilo inferior-carbamoilo;

25 R₄ es alquilo inferior;

y a los N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

Se prefieren en particular los compuestos de los Ejemplos.

5 Otros compuestos que son particularmente preferidos son:

4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida,

4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzanilida,

4-metil-N-(3-piridinil)-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]

10 amino]benzamida,

N-(4-clorofenil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida,

ácido 2(R)- y 2(S)-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoilamino]propanóico,

15 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-(8-quinolinil)benzamida,

4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-(3-[trifluorometoxi]fenil)benzamida,

20 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-(2-pirrolidinoetil)benzamida,

4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-(3-pirrolidinofenil)benzamida,

4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-(1-[2-pirimidinil]-4-piperidinil)benzamida,

25 N-(4-di-[2-metoxietil]amino-3-trifluorometilfenil)-4-metil-3-

- [[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida,
N-(4-[1H-imidazolil]-3-trifluorometilfenil)-4-metil-3-[[4-(3-
piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida,
4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-(2-
5 pirrolidino-5-trifluorometilfenil)benzamida,
N-(3,4-difluorofenil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-
pirimidinil]amino]benzamida,
4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-(3-
trifluorometilbencil)benzamida,
10 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-(3-
trifluorometilfenil)benzamida,
N-(3-cloro-5-trifluorometilfenil)-4-metil-3-[[4-(3-
piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida,
N-(4-dimetilaminobutil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-
15 pirimidinil]amino]benzamida,
4-metil-N-[4-(4-metil-1-piperazinil)-3-trifluorometilfenil]-
3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida,
4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-(2,2,2-
trifluoetoxi)-3-trifluorometilfenil]benzamida,
20 4-metil-N-[4-(2-metil-1H-imidazolil)-3-trifluorometilfenil]-
3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida,
4-metil-N-(4-fenil-3-trifluorometilfenil)-3-[[4-(3-
piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida,
4-metil-N-[4-(4-metil-1H-imidazolil)-3-trifluorometilfenil]-
25 3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida,

- 2(R)- y 2(S)-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]benzoilamino]-3-[4-hidroxifenil]propanoato de metilo, N-[2-(N-ciclohexil-N-metilaminometil)fenil]-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]benzamida,
- 5 N-[3-[2-(1H-imidazolil)etoxi]fenil]-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]benzamida, 4-metil-N-[3-morfolino-5-trifluorometilfenil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]benzamida, 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-(4-pirrolidino-3-trifluorometilfenil)benzamida,
- 10 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-(4-piperidino-3-trifluorometilfenil)benzamida, 4-metil-N-[4-morfolino-3-trifluorometilfenil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]benzamida,
- 15 N-(4-etilamino-3-triflorometilfenil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]benzamida, 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-(3-trifluorometoxifenil)benzamida, N-[4-(2-hidroxipropilamino)-3-trifluorometilfenil]-4-metil-3-
- 20 [[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]benzamida, N-(4-dietilamino-3-trifluorometilfenil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]benzamida, 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-[3-(3-piridinil)-5-trifluorofenil]benzamida,
- 25 N-[3-[3-(1H-imidazolil)propoxi]fenil]-4-metil-3-[[4-(3-

piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-(3-
 piridinil)-3-trifluorofenil]benzamida,
 4-metil-N-[3-(4-metil-1-piperazinil)-5-trifluorofenil]-3-[[4-
 5 (3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida,
 4-metil-N-[3-metilcarbamoil-5-trifluorofenil]-3-[[4-(3-
 piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida,
 4-metil-N-[3-metilcarbamoil-5-morfolino]-3-[[4-(3-piridinil)-
 2-pirimidinil]amino]benzamida.

10

Otros compuestos que son particularmente preferidos
 son:

4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[3-[3-(1H-
 imidazol-1-il)propoxi]-fenil]benzamida,
 15 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[3-[2-(1H-
 imidazol-1-il)etoxi]fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-
 (etilamino)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-
 20 (dietilamino)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida,
 (+)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-
 [(2-hidroxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-bis(2-
 metoxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]benzamida,
 25 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-(4-

- metil-1-piperazinil)-3-(trifluorometil) fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-[4-(1-
 piperidinil)-3-(trifluorometil) fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-[4-(1-
 5 pirrolidinil)-3-(trifluorometil) fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-[4-(4-
 morfolinil)-3-(trifluorometil) fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-[4-fenil-
 3-(trifluorometil) fenil]benzamida,
 10 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-[3-[4-(3-
 piridinil)-3-(trifluorometil) fenil]metil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-[4-(1H-
 imidazol-1-il)-3-(trifluorometil) fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-[4-(2,4-
 15 dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil) fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-[4-(4-
 metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil) fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-[4-(2-
 metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil) fenil]benzamida,
 20 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-[3-(4-
 morfolinil)-5-[(metilamino) carbonil] fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-[3-
 [(metilamino) carbonil]-5-(trifluorometil) fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-N-[5-(3-
 25 piridinil)-3-(trifluorometil) fenil]benzamida,

4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-morfolinil)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida,
 5 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida,
 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[3-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil]benzamida, y
 10 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[2-(1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil]benzamida.

La invención también se refiere al ácido 4-metil-3-
 15 [[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoico y al ácido 3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoico; a intermediarios para la formación de las amidas preferidas de la invención.

En especial, la invención se refiere al uso de un
 20 compuesto de la fórmula I o de un N-óxido o un posible tautómero del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la cinasa de
 25 proteína, en donde la enfermedad es una enfermedad

neoplástica.

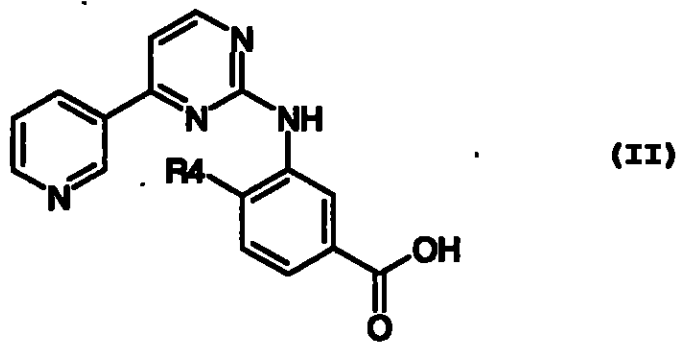
De una manera más particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I o de un N-óxido o un posible tautómero del mismo; o de una sal
5 farmacéuticamente aceptable de este compuesto, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de leucemia que responda a la inhibición de la actividad de la cinasa de tirosina Abl.

Además, la invención proporciona un método para el
10 tratamiento de una enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la cinasa de proteína, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula I o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los radicales y símbolos tienen los significados definidos
15 anteriormente, en un cantidad efectiva contra esta enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiera dicho tratamiento.

Un compuesto de la invención se puede preparar mediante procesos que, aunque no se aplican hasta ahora para
20 los nuevos compuestos de la presente invención, son conocidos por sí mismos, en especial un proceso caracterizado porque, para la síntesis de un compuesto de la fórmula I, en donde los símbolos R_1 , R_2 , y R_4 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, se hace reaccionar un ácido 4- R_4 -
25 3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-benzoico de la

fórmula II:

5



en donde R₄ es como se define para un compuesto de la fórmula I, o un derivado del mismo, en donde el grupo carboxilo -COOH está en una forma activada, con una amina de la fórmula III:



15 en donde R₁ y R₂ son como se definen para un compuesto de la fórmula I, opcionalmente en la presencia de un agente de deshidratación y una base inerte y/o un catalizador adecuado, y opcionalmente en la presencia de un solvente inerte;

20 en donde los compuestos de partida II y III anteriores también pueden estar presentes con grupos funcionales en una forma protegida si es necesario, y/o en la forma de sales, en el entendido de que esté presente un grupo formador de sal y sea posible la reacción en forma de sal;

25 se remueven cualesquiera grupos protectores en un

derivado protegido de un compuesto de la fórmula I;

y si se desea, un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en otro compuesto de la fórmula I ó en un N-óxido del mismo, un compuesto libre de la fórmula I
5 se convierte en una sal, una sal que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en otra sal, y/o una mezcla de compuestos isómeros de la fórmula I se separa en los isómeros individuales.

10 **Descripción Detallada del Proceso:**

Un derivado del compuesto de la fórmula II, en donde el grupo carboxilo está en una forma activada, es especialmente un éster reactivo, un anhídrido reactivo, o una amida cíclica reactiva.

15 Los ésteres reactivos del ácido de la fórmula II son en especial ésteres insaturados en el átomo de carbono de enlace del radical esterificante, por ejemplo ésteres del tipo de viniléster, tales como vinilésteres reales (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante la transesterificación
20 de un éster correspondiente con acetato de vinilo; método de viniléster activado), carbamoilvinilésteres (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con un reactivo de isoxazolio; método de 1,2-oxazolio o de Woodward), o 1-alcoxilo inferior-vinilésteres
25 (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento

del ácido correspondiente con un alcoxilo inferior-acetileno; método de etoxiacetileno), o ésteres del tipo de amidino, tales como amidinoésteres N,N'-disustituidos (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con una carbodi-imida N,N'-disustituida adecuada, por ejemplo N,N'-diciclohexilcarbodi-imida; método de carbodi-imida), o amidinoésteres N,N-disustituidos (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con una cianamida N,N-disustituida; método de cianamida), arilésteres adecuados, en especial fenilésteres adecuadamente sustituidos por sustituyentes de atracción de electrones (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con un fenol adecuadamente sustituido, por ejemplo 4-nitrofenol, 4-metilsulfonil-fenol, 2,4,5-triclorofenol, 2,3,4,5,6-pentacloro-fenol, ó 4-fenildiazolfenol, en la presencia de un agente de condensación, tal como N,N'-diciclohexil-carbodi-imida; método de arilésteres activados), cianometilésteres (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con cloroacetonitrilo en la presencia de una base; método de cianometilésteres), tioésteres, en especial insustituidos o sustituidos, por ejemplo nitro-sustituidos, tiofenilésteres (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con tiofenoles insustituidos o sustituidos,

por ejemplo nitro-sustituídos, entre otros por el método de anhídrido o carbodi-imida; método de tiolésteres activados), amino- ó amido-ésteres (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con un
5 compuesto de N-hidroxiamino o N-hidroxiamido, por ejemplo N-hidroxisuccinimida, N-hidroxipiperidina, N-hidroxi-ftalimida, ó 1-hidroxi-benzotriazol, por ejemplo mediante el método de anhídrido o carbodi-imida; método de N-hidroxiésteres activados), o sililésteres (que se pueden obtener, por
10 ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con un agente sililante, por ejemplo hexametildisilazano, y reaccionan fácilmente con grupos hidroxilo pero no con grupos amino).

Los anhídridos del ácido de la fórmula II pueden
15 ser simétricos o de preferencia anhídridos mixtos de ese ácido, por ejemplo anhídridos con ácidos inorgánicos, tales como haluros de ácido, en especial cloruros de ácido (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con cloruro de tionilo, pentacloruro de
20 fósforo, ó cloruro de oxalilo; método de cloruro de ácido), azidas (que se pueden obtener, por ejemplo, a partir de un éster de ácido correspondiente por medio de la hidrazida correspondiente y su tratamiento con ácido nitroso; método de azida), anhídridos con semiderivados de ácido carbónico,
25 tales como los ésteres correspondientes, por ejemplo

semiésteres de alquilo inferior del ácido carbónico (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con alquilo inferior-ésteres de ácido halofórmico, tal como clorofórmico, o con una 1-alcoxilo inferior-carbonil-2-alcoxilo inferior-1,2-dihidroquinolina, por ejemplo 1-alcoxilo inferior-carbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina; método de anhídridos de ácidos O-alquilcarbónicos mixtos), o anhídridos con ácido fosfórico dihalogenado, en especial diclorado (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento de ácido correspondiente con oxicloruro de fósforo; método de oxicloruro de fósforo), o anhídridos con ácidos orgánicos, tales como anhídridos mixtos con ácidos carboxílicos orgánicos (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con un haluro del ácido alcano inferior- ó fenilalcan-carboxílico insustituido o sustituido, por ejemplo cloruro del ácido fenilacético, cloruro del ácido piválico, o cloruro del ácido trifluoroacético; método de anhídridos de ácidos carboxílicos mixtos), con ácidos sulfónicos orgánicos (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento de una sal, tal como una sal de metal alcalino, del ácido correspondiente, con un haluro de ácido sulfónico orgánico adecuado, tal como cloruro de ácido alcano inferior- ó aril-, por ejemplo metan- ó p-toluen-sulfónico; método de anhídridos de ácidos sulfónicos mixtos), o con ácidos fosfónicos

orgánicos (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con un anhídrido fosfónico orgánico adecuado o cianuro fosfónico; método de anhídridos de ácidos fosfónicos mixtos), y anhídridos
5 simétricos (que se pueden obtener, por ejemplo, mediante la condensación del ácido correspondiente en la presencia de una carbodi-imida o de 1-dietilaminopropino; método de anhídridos simétricos).

Las amidas cíclicas adecuadas son en especial
10 amidas con diazaciclos de 5 miembros de carácter aromático, tales como las amidas con imidazoles, por ejemplo imidazol (que se puede obtener, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con N,N'-carbonildi-imidazol; método de imidazolida), o pirazoles, por ejemplo 3,5-dimetil-
15 pirazol (que se puede obtener, por ejemplo, por medio de la hidrazida de ácido mediante su tratamiento con acetilacetona; método de pirazolida).

Los derivados del ácido de la fórmula II, en donde el grupo carboxilo está en una forma activada, de preferencia
20 se forman *in situ*. Por ejemplo, los amidinoésteres N,N'-disustituídos se pueden formar *in situ* mediante la reacción de una mezcla del ácido de la fórmula II y la amina de la fórmula III en la presencia de una carbodi-imida N,N'-disustituída adecuada, por ejemplo N,N'-diciclohexilcarbodi-
25 imida.

12
60

Los anhídridos mixtos reactivos del ácido de la fórmula II con un ácido fosfónico orgánico, se pueden formar *in situ* mediante su reacción con, por ejemplo, anhídrido propilfosfónico o cianofosfonato de dietilo en la presencia
5 de una base adecuada, de preferencia una amina terciaria, por ejemplo trietilamina o dimetilaminopiridina.

La reacción se puede llevar a cabo de una manera conocida por sí misma, dependiendo las condiciones de reacción especialmente de si, y si es así, cómo, se haya
10 activado el grupo carboxilo del ácido carboxílico de la fórmula II, usualmente en la presencia de un solvente o diluyente adecuado, o de una mezcla de los mismos, y si es necesario, en la presencia de un agente de condensación que, por ejemplo, cuando el grupo carboxilo que participe en la
15 reacción está en la forma de un anhídrido, también puede ser un agente de enlace de ácido, con enfriamiento o calentamiento, por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente +150°C, en especial de aproximadamente 0°C a +100°C, de preferencia desde la
20 temperatura ambiente (aproximadamente +20°C) hasta +70°C, en un recipiente de reacción abierto o cerrado, y/o en la atmósfera de un gas inerte, por ejemplo nitrógeno.

Los agentes de condensación acostumbrados son, por ejemplo, carbodi-imidas, por ejemplo N,N'-dietil-, N,N'-
25 dipropil-, N,N'-diciclohexil, ó N-etil-N'-(3-dimetilaminopro-

5 pil)carbodi-imida, compuestos de carbonilo adecuados, por ejemplo carbonildi-imidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio, por ejemplo 3'-sulfonato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio, y perclorato de 2-terbutil-5-metil-isoxazolio, ó un compuesto
10 de acilamino adecuado, por ejemplo 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina. Los agentes de condensación de enlace de ácido acostumbrados son, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos o carbonatos de hidrógeno, por ejemplo carbonato de sodio o de potasio, o carbonato de hidrógeno
15 (por costumbre junto con un sulfato), o bases orgánicas, tales como, por costumbre, piridina o trietilamina, ó trialquilo inferior-aminas estéricamente impedidas, por ejemplo N,N-di-isopropil-N-etilamina.

En una variante preferida, el ácido carboxílico de
15 la fórmula II se hace reaccionar con una amina de la fórmula III en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, en la presencia de anhídrido propilfosfónico o cianofosfonato de dietilo y trietilamina, entre 1 y 48 horas, entre 0°C y alrededor de 50°C, de
20 preferencia a temperatura ambiente.

Grupos Protectores

Si uno o más grupos funcionales adicionales, por ejemplo carboxilo, hidroxilo, amino, o mercapto, están
25 protegidos o necesitan protegerse en un compuesto de la

fórmula III, debido a que no deben tomar parte en la reacción, éstos son los grupos tales como se utilizan usualmente en la síntesis de amidas, en particular compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así
5 como derivados de ácidos nucleicos y azúcares.

Los grupos protectores pueden ya estar presentes en los precursores, y deben proteger a los grupos funcionales concernidos contra las reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones,
10 oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, típicamente mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o también mediante la actividad enzimática, por
15 ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente en la presente y más adelante en la
20 presente.

La protección de estos grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de remoción, se describen, por ejemplo, en los libros de referencia convencionales para la síntesis de
25 péptidos, como se citan anteriormente en la presente, y en

libros especiales sobre grupos protectores, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, y Nueva York 1973, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben-
5 Weyl, Cuarta Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, y en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York.

Pasos Adicionales del Proceso

10 En los pasos adicionales del proceso, llevados a cabo según se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deban tomar parte en la reacción, pueden estar presentes en una forma no protegida, o se pueden proteger, por ejemplo, mediante uno o más de los grupos
15 protectores mencionados anteriormente en la presente bajo "grupos protectores". Luego los grupos protectores se remueven total o parcialmente de acuerdo con uno de los métodos descritos allí mismo.

Las sales de un compuesto de la fórmula I con un
20 grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma. Por consiguiente, se pueden obtener sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I mediante el tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado.

25 Las sales normalmente se pueden convertir a los

compuestos libres, por ejemplo mediante su tratamiento con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, carbonatos ácidos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo las mezclas de diastereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes de una manera conocida por sí misma, por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas, por ejemplo, se pueden separar en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionaria, cromatografía, distribución con solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea al nivel de un compuesto de partida, o en un compuesto de la fórmula I mismo. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo mediante formación de sal con un ácido quiral puro de enantiómeros, o por medio de cromatografía, por ejemplo mediante HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

Un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es hidrógeno, se puede convertir al compuesto respectivo en donde R_1 es alquilo inferior mediante su reacción, por ejemplo, con un compuesto de diazoalquilo inferior, en especial diazometano, en un solvente inerte, de preferencia

en la presencia de un catalizador de metal noble, especialmente en forma dispersada, por ejemplo cobre, o una sal de metal noble, por ejemplo cloruro de cobre (I) ó sulfato de cobre (II). También es posible la reacción con
5 haluros de alquilo inferior, o con otro grupo saliente que lleve alcanos inferiores, por ejemplo alcoholes de alquilo inferior esterificados por un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido alcano inferior-sulfónico (opcionalmente sustituido por halógeno, tal como flúor), un
10 ácido sulfónico aromático, por ejemplo ácido bencensulfónico insustituido o sustituido, seleccionándose de preferencia los sustituyentes a partir de alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como bromo, y/o nitro, por ejemplo esterificado por ácido metansulfónico, o por ácido p-toluensulfónico. La
15 alquilación tiene lugar bajo las condiciones usuales para la alquilación de amidas, en especial en una solución acuosa y/o en la presencia de solventes polares, típicamente alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, ó etilenglicol, o solventes apróticos dipolares, por ejemplo tetrahidrofurano,
20 dioxano, ó dimetilformamida, donde sea aplicable en la presencia de catalizadores ácidos o básicos, en general a temperaturas desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción correspondiente, de preferencia entre 20°C y la temperatura de reflujo, si es
25 necesario bajo una presión incrementada, por ejemplo en un

tubo sellado, y/o bajo gas inerte, típicamente nitrógeno o argón.

Se debe enfatizar que también pueden tener lugar reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo, al nivel de los intermediarios apropiados.

Condiciones Generales del Proceso

Todos los pasos del proceso descritos en la presente se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, de preferencia bajo aquéllas específicamente mencionadas, en ausencia de, o usualmente en la presencia de solventes o diluyentes, de preferencia aquéllos que sean inertes para los reactivos utilizados y puedan disolverlos, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación, o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, normalmente intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma de H^+ , dependiendo del tipo de reacción y/o de reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en el rango de $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $190^{\circ}C$, de preferencia de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo de $-80^{\circ}C$ a $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, de $-20^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$, o en el punto de ebullición del solvente utilizado, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o

nitrógeno.

Las sales pueden estar presentes en todos los compuestos de partida y en los transitorios, si éstos contienen grupos formadores de sal. Las sales también pueden
5 estar presentes durante la reacción de estos compuestos, en el entendido de que no se altere por lo mismo la reacción.

En todas las etapas de reacción, las mezclas isoméricas que se presenten se pueden separar en sus isómeros individuales, por ejemplo diastereómeros o enantiómeros, o en
10 cualesquiera mezclas de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas diastereoméricas.

La invención también se refiere a las formas del proceso en donde se empieza a partir de un compuesto que se pueda obtener en cualquier etapa como un transitorio, y se
15 llevan a cabo los pasos faltantes, o se rompe el proceso en cualquier etapa, o se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o se utiliza dicho material de partida en la forma de un derivado reactivo o de una sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener por medio del
20 proceso de acuerdo con la invención, y se procesa este compuesto *in situ*. En la modalidad preferida, se empieza a partir de los materiales de partida que conduzcan a los compuestos descritos anteriormente en la presente como preferidos, en particular como especialmente preferidos,
25 primordialmente preferidos, y/o preferidos sobre todo.

En la modalidad preferida, se prepara un compuesto de la fórmula I de acuerdo con, o en analogía a, los procesos y pasos de proceso definidos en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula I, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, al solvente utilizado para la cristalización (presente como solvatos).

Preparaciones Farmacéuticas, Métodos, y Usos

10 La presente invención se refiere además a un método para el tratamiento de una enfermedad neoplástica que responda a la inhibición de la actividad de la cinasa de proteína, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula I o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable
15 del mismo, en donde los radicales y símbolos tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula I, en una cantidad efectiva contra esta enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiera dicho tratamiento.

En particular, la invención se refiere a un método
20 para el tratamiento de leucemia que responda a la inhibición de la actividad de la cinasa de tirosina Abl, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula I ó N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los radicales y símbolos tienen los significados definidos
25 anteriormente para la fórmula I, en una cantidad efectiva

21
69

contra esa leucemia, a un animal de sangre caliente que requiera dicho tratamiento.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I ó un N-óxido del mismo como ingrediente activo, y que se pueden utilizar especialmente en el tratamiento de las enfermedades mencionadas al principio. Se prefieren en especial las composiciones para administración enteral, tal como administración nasal, bucal, rectal, o especialmente oral, y para administración parenteral, tal como administración intravenosa, intramuscular, o subcutánea, a animales de sangre caliente, en especial seres humanos. Las composiciones comprenden al ingrediente activo solo o, de preferencia, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosificación del ingrediente activo depende de la enfermedad que se vaya a tratar y de la especie, su edad, peso, y condición individual, de los datos farmacocinéticos individuales, y del modo de administración.

La presente invención se refiere en especial a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I, un tautómero, un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a composiciones

32
70

farmacéuticas para utilizarse en un método para el manejo profiláctico, o en especial terapéutico, del cuerpo humano o animal, a un proceso para su preparación (en especial en la forma de composiciones para el tratamiento de tumores), y a
5 un método para el tratamiento de enfermedades tumorales, en especial las mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere a procesos y al uso de compuestos de la fórmula I ó N-óxidos de los mismos, para la preparación de preparaciones farmacéuticas que comprenden
10 compuestos de la fórmula I ó N-óxidos de los mismos como el componentes activo (ingrediente activo).

En la modalidad preferida, una preparación farmacéutica es adecuada para administrarse a un animal de sangre caliente, en especial a seres humanos o a mamíferos
15 comercialmente útiles que sufran de una enfermedad que responda a la inhibición de la cinasa de tirosina Abl, por ejemplo leucemia mielógena crónica (CML), y comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I ó N-óxidos del mismo, para la inhibición de la proteína de fusión Bcr-
20 Abl, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, si están presentes grupos formadores de sal, junto con cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De la misma manera se prefiere una composición farmacéutica para el manejo profiláctico, o en especial
25 terapéutico, de enfermedades neoplásticas y otras

enfermedades proliferativas de un animal de sangre caliente, en especial un ser humano o un mamífero comercialmente útil que requiera dicho tratamiento, en especial que sufra de esa enfermedad, la cual comprende, como ingrediente activo, en
5 una cantidad que sea profilácticamente, o en especial terapéuticamente activa contra estas enfermedades, un compuesto novedoso de la fórmula I ó N-óxidos del mismo.

Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 95 por
10 ciento de ingrediente activo, comprendiendo las formas de administración de una sola dosis, en la modalidad preferida, de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 90 por ciento de ingrediente activo, y comprendiendo las formas que no sean de tipo de una sola dosis, en la modalidad
15 preferida, de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento de ingrediente activo. Las formas de dosis unitaria son, por ejemplo, tabletas recubiertas y no recubiertas, ampolletas, frascos, supositorios, o cápsulas. Otras formas de dosificación son,
20 por ejemplo, ungüentos, cremas, pastas, espumas, tinturas, rocíos, etcétera. Los ejemplos son cápsulas que contienen de aproximadamente 0.05 gramos a aproximadamente 1.0 gramos de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente
25 invención se preparan de una manera conocida por sí misma,

por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución, o liofilización.

Se da preferencia al uso de soluciones del ingrediente activo, y también suspensiones o dispersiones, en especial soluciones, dispersiones, o suspensiones acuosas isotónicas que, por ejemplo, en el caso de las composiciones liofilizadas que comprendan al ingrediente activo solo o junto con un vehículo, se puedan formar antes de usarse. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservadores, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH, y se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de disolución y liofilización. Estas soluciones o suspensiones pueden comprender agentes incrementadores de la viscosidad o solubilizantes.

Las suspensiones en aceite comprenden, como el componente de aceite, los aceites vegetales, sintéticos, o semisintéticos acostumbrados para propósitos de inyección. Con respecto a éstos, se puede hacer una mención especial de los ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen, como el componente de ácido, un ácido graso de cadena larga que tiene de 8 a 22 átomos de carbono. El componente de alcohol de estos ésteres de ácidos grasos tiene un máximo de 6 átomos de

carbono, y es un alcohol monovalente o polivalente, por ejemplo un alcohol mono-, di-, ó tri-valente, en especial glicol y glicerol.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener, por ejemplo, mediante la combinación del ingrediente activo con uno o más vehículos sólidos, si se desea se granula una mezcla resultante, y se procesa la mezcla o los gránulos, si se desea o es necesario, mediante la inclusión de excipientes adicionales, para formar tabletas o núcleos de tabletas.

Los vehículos adecuados son en especial rellenos, tales como azúcares, preparaciones de celulosa, y/o fosfatos de calcio, y también aglutinantes, tales como almidones, y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, desintegrantes. Los excipientes adicionales son en especial acondicionadores de flujo y lubricantes.

A los núcleos de tabletas se les pueden proporcionar recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, a través del uso de, entre otras cosas, soluciones de azúcar concentradas, las cuales pueden comprender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral también incluyen cápsulas duras consistentes en gelatina, y también cápsulas selladas blandas consistentes en gelatina y un plastificante. Las cápsulas duras pueden
5 contener al ingrediente activo en la forma de gránulos, por ejemplo mezclado con rellenos, aglutinantes, y/o abrillantadores, y opcionalmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, el ingrediente activo de preferencia se disuelve o se suspende en excipientes líquidos adecuados, a
10 los cuales también se les pueden agregar estabilizantes y detergentes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que consisten en una combinación del ingrediente activo y una
15 base de supositorio.

Para administración parenteral, son especialmente adecuadas las soluciones acuosas de un ingrediente activo en una forma soluble en agua, por ejemplo de una sal soluble en agua, o suspensiones acuosas para inyección que contengan
20 sustancias incrementadoras de viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, y/o dextrano, y si se desea, estabilizantes. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en la forma de un liofilizado, y se puede formar en una solución
25 antes de la administración parenteral mediante la adición de

solventes adecuados.

Las soluciones, tales como se utilizan, por ejemplo, para administración parenteral, también se pueden emplear como soluciones para infusión.

5 Los conservadores preferidos son, por ejemplo, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, o microbicidas, tales como ácido sórbico o ácido benzoico.

La invención se refiere de la misma manera a un proceso o a un método para el tratamiento de una de las
10 condiciones patológicas mencionadas anteriormente en la presente, en especial una enfermedad que responda a la inhibición de una cinasa de tirosina, en especial una enfermedad neoplástica correspondiente. Los compuestos de la fórmula I ó los N-óxidos de los mismos, se pueden administrar
15 como tales, o en especial en la forma de composiciones farmacéuticas, profilácticamente o terapéuticamente, de preferencia en una cantidad efectiva contra estas enfermedades, a un animal de sangre caliente, por ejemplo un ser humano, que requiera dicho tratamiento. En el caso de un
20 individuo que tenga un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, la dosis diaria administrada es de aproximadamente 0.05 gramos a aproximadamente 5 gramos, de preferencia de aproximadamente 0.25 gramos a aproximadamente 1.5 gramos de un compuesto de la presente invención.

25 La presente invención se refiere en especial

también al uso de un compuesto de la fórmula I ó N-óxidos del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial un compuesto de la fórmula I que se mencione como preferido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como tal o en la forma de una formulación farmacéutica con cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, de preferencia una enfermedad que responda a la inhibición de una cinasa de proteína, en especial una enfermedad neoplástica, más especialmente leucemia que responda a la inhibición de la cinasa de tirosina Abl.

La cantidad de dosis preferida, la composición, y la preparación de las formulaciones farmacéuticas (medicamentos) que se van a utilizar en cada caso, se describen anteriormente.

Materiales de Partida

Los nuevos materiales de partida y/o los intermediarios, así como los procesos para su preparación, de la misma manera son el objeto de esta invención. En la modalidad preferida, se utilizan los materiales de partida, y se seleccionan las condiciones de reacción que hagan posible obtener los compuestos preferidos.

El ácido aminobenzoico sustituido de la fórmula II,

27

por ejemplo, se puede obtener mediante la reacción de un éster de ácido 3-amino-4-R₄-benzoico, por ejemplo ácido 3-amino-4-metilbenzoico, con cianamida, y se condensa la guanidina que se pueda obtener con 3-(dimetilamino)-1-(3-
5 piridinil)-2-propen-1-ona, y finalmente se hidroliza la función de éster.

Los materiales de partida de la fórmula III son conocidos, están comercialmente disponibles, o se pueden sintetizar en analogía a, o de acuerdo con, los métodos
10 conocidos en la técnica.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar la invención en su alcance.

Abreviaturas

15	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	HPLC/MC-MS	cromatografía de líquidos de alta presión/- espectrometría de masas en fila
	min	minutos
	p.f.	punto de fusión
20	NMP	N-metil-pirrolidona
	RMN	resonancia magnética nuclear
	PEG	polietilenglicol
	THF	tetrahidrofurano

Ejemplos

Ejemplo 1: N-(2-furanilmetil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida

Una solución conteniendo aproximadamente el 50 por
 5 ciento de anhídrido propilfosfónico en N,N-dimetilformamida
 (Fluka, Buchs, Suiza; 674 microlitros, aproximadamente 1
 milimol) se agrega, dentro de 20 minutos, a una mezcla
 agitada del ácido 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-
 pirimidinil]amino]-benzoico (214.4 miligramos, 0.7
 10 milimoles), furfurilamina (Aldrich, Buchs, Suiza; 61.8
 microlitros, 0.7 milimoles), y trietilamina (776 microlitros,
 5.6 milimoles) en 2 mililitros de N,N-dimetilformamida.
 Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, la
 mezcla se trata con una solución acuosa medio-saturada de
 15 carbonato ácido de sodio, y se extrae tres veces con acetato
 de etilo. El solvente se evapora bajo presión reducida, y el
 residuo se seca al vacío. El producto crudo se cristaliza a
 partir de diclorometano para dar el compuesto del título como
 un sólido cristalino.
 20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.28 (s, 3H); 4.43 (d, 2H); 6.23
 (m, 1H); 6.33-6.37 (m, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.49
 (ddd, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.59 (dd, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.38
 (m, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 8.87 (t, 1H); 9.05 (s,
 1H); 9.22 (m, 1H).

25 El material de partida se prepara como sigue:

81
79

Ejemplo 1a: Mononitrato de etiléster del ácido 3-
[(aminoiminometil)amino]-4-metil-benzoico

Se agrega cianamida (Fluka, Buchs, Suiza; 77.4
gramos, 1.842 moles) a una solución de etiléster del ácido 3-
5 amino-4-metilbenzoico (J. Med. Chem. 16, 118-122, 1973; 150
gramos, 0.837 moles) en 850 mililitros de etanol. Luego se
agrega por goteo ácido clorhídrico (Fluka, Buchs, Suiza; 108
mililitros de 12M, 1.27 moles) durante 15 minutos, y la
mezcla de reacción se agita entonces a 90°C (temperatura del
10 baño) durante 15 horas. El solvente se evapora bajo presión
reducida para dar un residuo, el cual se trata con agua
(1,000 mililitros), y se agita con enfriamiento a 5-10°C. Se
agrega por goteo una solución de nitrato de amonio (Merck,
Darmstadt, Alemania; 134.8 gramos, 1.68 moles) en agua (400
15 mililitros) durante 30 minutos, seguido por agua helada
(1,200 mililitros). Después de agitar durante 30 minutos
adicionales, el producto se filtra, se lava con agua helada
(100 mililitros, 3 veces), y se seca al aire. El residuo se
lava con dietiléter (2,000 mililitros, 2 veces), y se seca al
20 vacío a 50°C, para dar el compuesto del título como un sólido
cristalino, p.f. 195-197°C.

Ejemplo 1b: Etiléster del ácido 4-metil-3-[[4-(3-
piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoico

Una mezcla agitada del intermediario del Ejemplo 1a
25 (164 gramos, 0.577 moles), 3-(dimetilamino)-1-(3-piridinil)-

2-propen-1-ona (113.8 gramos, 0.646 moles), y NaOH en polvo (99 por ciento; Merck, Darmstadt, Alemania; 26.6 gramos, 0.658 moles) en etanol (2,200 mililitros) se calienta bajo reflujo durante 68 horas. El solvente de reacción se evapora
5 bajo presión reducida, y el residuo se divide entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separa, y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y el solvente se evapora bajo presión reducida para
10 dar un residuo, el cual se cristaliza a partir de dietiléter, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 95-96°C.

Ejemplo 1c: Acido 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-benzoico

15 Se agrega por goteo hidróxido de sodio acuoso (500 mililitros de 2M) a una suspensión agitada del intermediario del Ejemplo 1b (132.8 gramos, 0.397 moles) en etanol (1,200 mililitros) y agua (1,200 mililitros). La mezcla de reacción se agita a 45°C durante 2.5 horas, y luego se trata por goteo
20 con HCl acuoso (1,000 mililitros de 1M) durante 1.5 horas. Después de la adición de agua (1,000 mililitros), el precipitado se filtra, se lava con agua (500 mililitros, 4 veces), y se seca a temperatura ambiente. El agua residual presente en el producto secado al aire se remueve mediante
25 destilación azeotrópica con tolueno bajo presión reducida. La

suspensión de tolueno secada se diluye con dietiléter, y se filtra. El residuo sólido se lava con dietiléter, y se seca al vacío a 80°C, para dar el compuesto del título, p.f. 277-278°C.

5

Ejemplo 2: N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]benzoil]-4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]bencenamina

Una solución conteniendo aproximadamente el 50 por ciento de anhídrido propilfosfónico en N,N-dimetilformamida
10 (Fluka, Buchs, Suiza; 875 microlitros, aproximadamente 1.5 milimoles) se agrega dentro de 20 minutos a una mezcla agitada de ácido 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-benzoico (306 miligramos, 1.0 milimoles), 4[(4-metil-1-piperazinil)metil]bencenamina (Chem. Abstr. Número de
15 Registro: 70261-82-4; 205 miligramos, 1.0 milimoles), y trietilamina (830 microlitros, 6.0 milimoles) en 8 mililitros de N,N-dimetilformamida. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla se trata con cloruro de amonio acuoso saturado, y se extrae tres veces con acetato de
20 etilo. El solvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo se seca al vacío. El producto crudo se cristaliza a partir de etanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 153-155°C.

25 **Ejemplo 3: 1-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]**

amino]benzoil]-4-(2-piridinil)-piperazina

Una solución conteniendo aproximadamente el 50 por ciento de anhídrido propilfosfónico en N,N-dimetilformamida (Fluka, Buchs, Suiza; 674 microlitros, aproximadamente 1 milimol) se agrega dentro de 20 minutos a una mezcla agitada de ácido 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-benzoico (214.4 gramos, 0.7 milimoles), 1-(2-piridinil)piperazina (Aldrich, Buchs, Suiza; 114.3 miligramos, 0.7 milimoles), y trietilamina (776 microlitros, 5.6 milimoles) en 2 mililitros de N,N-dimetilformamida. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla se trata con una solución acuosa medio-saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrae tres veces con acetato de etilo. El solvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo se seca al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente del 5 al 10 por ciento de metanol en diclorometano, para dar el compuesto del título como un sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.31 (s, 3H); 3.35-3.74 (m, 8H); 6.65 (ddd, 1H); 6.79 (d, 1H); 7.13 (dd, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.49-7.56 (m, 2H); 7.69 (m, 1H); 8.11 (m, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.06 (s, 1H); 9.24 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga, utilizando la amina apropiada (proveedor entre paréntesis):

Ejemplo 4: 4-metil-N-[2-(2-piridinil)etil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-benzamida utilizando 2-(2-aminoetil)piridina (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.27 (s, 3H); 2.97 (t, 2H); 3.58 (m, 2H); 7.18
5 (ddd, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.47-7.56 (m, 2H); 7.65 (m, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.39 (m, 1H); 8.44-8.51 (m, 3H); 8.66 (dd, 1H); 9.04 (s, 1H); 9.22 (m, 1H).

Ejemplo 5: 4-metil-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-amino]benzamida utilizando
10 4-amino-1-bencilpiperidina (Aldrich, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.47-16.63 (m, 2H); 1.69-1.80 (m, 2H); 1.92-2.05 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 2.73-2.83 (m, 2H); 3.43 (s, 2H); 3.68-3.83 (m, 1H); 7.18-7.33 (m, 6H); 7.42 (d, 1H); 7.49 (ddd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 8.10 (m, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.37
15 (m, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.65 (dd, 1H); 9.04 (s, 1H); 9.21 (m, 1H).

Ejemplo 6: 4-metil-N-(4-piridinilmetil)-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 4-(aminometil)piridina (Aldrich, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400
20 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.30 (s, 3H); 4.46 (d, 2H); 7.26 (m, 2H); 7.33 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.47 (ddd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.38 (m, 1H); 8.45 (m, 2H); 8.50 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.03 (t, 1H); 9.08 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 7: 4-metil-N-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 2-
25

(2-aminoetil)-1-metilpirrol [Chem. Abstr. Número de Registro: 83732-75-6]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.28 (s, 3H); 2.75 (t, 2H); 3.42 (m, 2H); 3.51 (s, 3H); 5.76-5.85 (m, 2H); 6.57 (m, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.46-7.58 (m, 2H); 8.10
5 (br, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.48-8.55 (m, 2H); 8.64-8.69 (m, 1H); 9.05 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 8: N-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 4-metoxibencilamina (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz,
10 DMSO-d₆, δ): 2.28 (s, 3H); 3.69 (s, 3H); 4.37 (d, 2H); 6.80-6.87 (m, 2H); 7.17-7.23 (m, 2H); 7.31 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.47 (ddd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.38 (m, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 8.87 (t, 1H); 9.05 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

15 **Ejemplo 9:** 4-metil-N-(2-metilpropil)-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando isobutilamina (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.85 (d, 6H); 1.81 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 3.04 (m, 2H); 7.29 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 8.07 (d, 1H);
20 8.31-8.41 (m, 2H); 8.49 (d, 1H); 8.65 (dd, 1H); 9.05 (s, 1H); 9.22 (m, 1H).

Ejemplo 10: 4-metil-N-(2-morfolinoetil)-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 4-(2-aminoetil)morfolina (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz,
25 DMSO-d₆, δ): 2.28 (m, 3H); 2.33-2.46 (m, 6H); 3.30-3.40 (m,

2H); 3.53 (m, 4H); 7.30 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.46-7.57 (m, 2H); 8.06 (d, 1H); 8.30 (m, 1H); 8.38 (m, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.05 (s, 1H); 9.22 (m, 1H).

Ejemplo 11: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-

5 pirimidinil]amino]-N-[(tetrahidro-2-furanil)-metil]benzamida
utilizando tetrahidrofurfurilamina (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-
RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.49-1.63 (m, 1H); 1.70-1.93 (m,
3H); 2.27 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.58 (m, 1H); 3.72 (m, 1H);
3.94 (m, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.49
10 (ddd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.35-8.45 (m, 2H);
8.49 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.04 (s, 1H); 9.21 (m, 1H).

Ejemplo 12: N-[2-(2,4-dihidroxi-5-pirimidinil)etil]-4-

metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida
utilizando 5-(2-aminometil)-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona [Chem.
15 Abstr. Número de Registro: 221170-25-8]. ¹H-RMN (400 MHz,
DMSO-d₆, δ): 2.27 (s, 3H); 2.40 (t, 2H); 3.34 (m, 2H); 7.15
(m, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.47-7.55 (m, 2H); 8.07
(d, 1H); 8.35-8.42 (m, 2H); 8.49 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.04
(s, 1H); 9.22 (m, 1H); 10.59 (s, 1H); 11.01 (s, 1H).

20 **Ejemplo 13:** N-ciclohexil-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-
pirimidinil]amino]benzamida utilizando ciclohexilamina
(Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.00-1.16
(m, 1H); 1.18-1.36 (m, 4H); 1.52-1.85 (m, 5H); 2.27 (s, 3H);
3.66-3.82 (m, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.48 (m, 1H);
25 7.55 (dd, 1H); 8.06-8.12 (m, 2H); 8.37 (m, 1H); 8.49 (d, 1H);

8.66 (dd, 1H); 9.04 (s, 1H); 9.21 (m, 1H).

Ejemplo 14: N-[(3S)-hexahidro-2-oxo-1H-azepin-3-il]-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando L(-)-alfa-amino-épsilon-caprolactama [Chem. Abstr. 5 Número de Registro: 21568-87-6]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.11-1.31 (m, 1H); 1.37-1.82 (m, 3H); 1.83-1.96 (m, 2H); 2.28 (s, 3H); 3.00-3.13 (m, 1H); 3.15-3.30 (m, 1H); 4.58 (m, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.84 (m, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.50 10 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.06 (s, 1H); 9.22 (m, 1H).

Ejemplo 15: N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.27 (s, 3H); 2.75 (t, 2H); 3.43 (m, 15 2H); 3.67 (s, 6H); 6.70 (dd, 1H); 6.77-6.83 (m, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.46-7.57 (m, 2H); 8.07 (d, 1H); 8.36-8.46 (m, 2H); 8.49 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.05 (s, 1H); 9.22 (m, 1H).

Ejemplo 16: Etiléster del ácido 2-[[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]amino]-4-tiazol- 20 acético utilizando 2-amino-4-tioazolacetato de etilo (Aldrich, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.16 (t, 3H); 2.32 (s, 3H); 3.70 (s, 2H); 4.06 (q, 2H); 7.01 (s, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.42-7.54 (m, 2H); 7.82 (d, 1H); 8.34-8.47 25 (m, 2H); 8.52 (d, 1H); 8.66 (m, 1H); 9.08 (s, 1H); 9.24 (m,

1H); 12.57 (br., 1H).

Ejemplo 17: N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 1-(3-aminopropil)imidazol (Aldrich, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400
5 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.96 (qui, 2H); 2.30 (s, 3H); 3.24 (m, 2H); 4.01 (t, 2H); 6.91 (s, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.42 (m, 1H); 8.47 (t, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.10 (s, 1H); 9.25 (m, 1H).

10 **Ejemplo 18:** N-(ciclopropilmetil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando ciclopropanmetilamina (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.17-0.22 (m, 2H); 0.36-0.42 (m, 2H); 0.96-1.06 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 3.11 (m, 2H); 7.31 (d, 1H); 7.43 (d,
15 1H); 7.50 (ddd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.47 (t, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.07 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 19: N-(2-metoxietil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 2-metoxietilamina
20 (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.28 (s, 3H); 3.23 (s, 3H); 3.36-3.46 (m, 4H); 7.31 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.38-8.47 (m, 2H); 8.50 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.07 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

25 **Ejemplo 20:** 4-metil-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-3-

[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (Aldrich, Buchs, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.67 (m, 2H); 1.89 (m, 2H); 2.18 (t, 2H); 2.28 (s, 3H); 3.19 (m, 4H); 3.32 (m, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.49 (ddd, 1H); 7.54 (dd, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.31-8.42 (m, 2H); 8.49 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.04 (s, 1H); 9.22 (m, 1H).

Ejemplo 21: N,4-dimetil-N-(fenilmetil)-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando N-bencilmetilamina (Fluka, Buchs, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.28 (s, 3H); 2.86 (s, 3H); 4.51-4.68 (m, 2H); 7.08-7.35 (m, 7H); 7.43 (d, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.71 (s, 1H); 8.35-8.54 (m, 2H); 8.67 (m, 1H); 8.97-9.09 (m, 1H); 9.24 (m, 1H).

Ejemplo 22: N-[4-(acetilamino)fenil]-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 4-aminoacetanilida (Fluka, Buchs, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.01 (s, 3H); 2.32 (s, 3H); 7.38 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.47-7.54 (m, 3H); 7.63-7.71 (m, 3H); 8.22 (m, 1H); 8.43 (m, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.13 (s, 1H); 9.25 (m, 1H); 9.90 (s, 1H); 10.11 (s, 1H).

Ejemplo 23: N-(4-metoxi-2-metilfenil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 4-metoxi-2-metilanilina (Aldrich, Buchs, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.16 (s, 2H); 2.32 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 6.75

(dd, 1H); 6.82 (m, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.49 (ddd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.41 (m, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.12 (s, 1H); 9.25 (m, 1H); 9.69 (s, 1H).

5 **Ejemplo 24:** 4-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando clorhidrato de 4-metilsulfonilbencilamina (Acros, Morris Plains, NJ). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.30 (s, 3H); 3.16 (s, 3H); 4.54 (d, 2H); 7.34 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.49 (ddd, 10 1H); 7.55 (m, 2H); 7.63 (dd, 1H); 7.86 (m, 2H); 8.16 (d, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.10 (m, 2H); 9.24 (m, 1H).

Ejemplo 25: N-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 15 diclorhidrato de 4-(dimetilamino)bencilamina (Aldrich, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.28 (s, 3H); 2.82 (s, 6H); 4.32 (d, 2H); 6.64 (m, 2H); 7.11 (m, 2H); 7.31 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.48 (ddd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.39 (m, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 8.81 (t, 1H); 9.07 20 (s, 1H); 9.24 (m, 1H).

Ejemplo 26: N-(2-amino-2-oxoetil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando clorhidrato de glicinamida (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.29 (s, 3H), 3.78 (d, 2H); 7.02 (s, 1H); 25 7.30-7.36 (m, 2H); 7.44 (d, 1H); 7.53 (ddd, 1H); 7.61 (dd,

92
90

1H); 8.11 (m, 1H); 8.41 (m, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.57 (t, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.08 (s, 1H); 9.24 (m, 1H).

Ejemplo 27: Metiléster de N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]glicina utilizando clorhidrato de metiléster de glicina (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.29 (s, 3H); 3.63 (s, 3H); 3.98 (d, 2H); 7.34 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.52 (ddd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.41 (m, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 8.87 (t, 1H); 9.09 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 28: Metiléster de N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]beta-alanina utilizando clorhidrato de metiléster de beta-alanina (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.27 (s, 3H); 2.57 (t, 2H); 3.46 (m, 2H); 3.57 (s, 3H); 7.31 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.50-7.55 (m, 2H); 8.07 (d, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.47 (t, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.07 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 29: N-[[4-(aminosulfonil)fenil]metil]-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando clorhidrato de p-(aminometil)bencensulfonamida (Sigma, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.29 (s, 3H); 4.51 (d, 2H); 7.30 (s, 2H); 7.34 (d, 1H); 7.43-7.50 (m, 4H); 7.62 (dd, 1H); 7.75 (m, 2H); 8.16 (d, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.06 (t, 1H); 9.09 (s, 1H); 9.24 (m, 1H).

Ejemplo 30: N-(3-hidroxipropil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 3-amino-

25
91

1-propanol (Aldrich, Buchs, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.65 (qui, 2H); 2.28 (s, 3H); 3.29 (m, 2H); 3.42 (m, 2H); 4.50 (m, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.36-8.43 (m, 2H), 8.50 (d, 1H);
5 8.67 (dd, 1H); 9.07 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 31: N,N-dietil-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando dietilamina (Fluka, Buchs, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.04 (m, 6H); 2.28 (s, 3H); 3.31 (m, 4H); 7.02 (dd, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.44
10 (d, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.61 (m, 1H); 8.39 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.01 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 32: 1,1-dimetiletiléster de N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]-(L)-fenilalanina utilizando clorhidrato de t-butiléster de L-fenilalanina
15 (Novabiochem (Juro), Lucerna, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.32 (s, 9H); 2.28 (s, 3H); 3.07 (m, 2H); 4.53 (m, 1H); 7.13-7.29 (m, 5H); 7.32 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.50 (ddd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 8.05 (m, 1H); 8.39 (m, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.63 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.08 (s, 1H); 9.23 (m,
20 1H).

Ejemplo 33: 1,1-dimetiletiléster de N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]-(D)-alanina utilizando clorhidrato de t-butiléster de D-alanina (Novabiochem (Juro), Lucerna, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-
25 d_6 , δ): 1.34 (d, 3H); 1.38 (s, 9H); 2.28 (s, 3H); 4.32 (m,

1H); 7.33 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 8.14 (m, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.50 (m, 1H); 8.58 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.08 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 34: N-[1-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]-4-piperidinil]benzamida utilizando N-4-piperidinil-benzamida (Maybridge Chemical Co. Ltd.). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.49 (m, 2H); 1.68-1.94 (m, 2H); 2.30 (s, 3H); 2.92 (m, 1H); 3.16 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 4.42 (m, 1H); 7.08 (dd, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.41-7.54 (m, 5H); 7.63 (m, 1H); 7.79-7.84 (m, 2H); 8.28 (d, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.06 (s, 1H); 9.24 (m, 1H).

Ejemplo 35: 4-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]-morfolina utilizando morfolina (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.29 (s, 3H); 3.47 (m, 8H); 7.10 (dd, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.44 (m, 1H); 7.52 (ddd, 1H); 7.65 (m, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.69 (dd, 1H); 9.05 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 36: 1-(4-metoxifenil)-4-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]piperazina utilizando 1-(4-metoxifenil)-piperazina (Emka Chemie, Neufahrn, Alemania). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.30 (s, 3H); 2.87-3.08 (m, 4H); 3.50-3.75 (m, 4H); 3.67 (s, 3H); 6.78-6.88 (m, 4H); 7.12 (dd, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.44 (m, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.67 (m, 1H); 8.38 (m, 1H); 8.52 (m, 1H); 8.67 (dd, 1H);

9.06 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 37: 1-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]-4-(4-piridinil)-piperazina
utilizando 1-(4-piridinil)-piperazina (Emka Chemie, Neufahrn,
5 Alemania). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.31 (s, 3H); 3.30
(m, 4H); 3.59 (m, 4H); 6.77 (m, 2H); 7.14 (dd, 1H); 7.32 (d,
1H); 7.45 (d, 1H); 7.52 (ddd, 1H); 7.70 (m, 1H); 8.16 (m,
2H); 8.41 (m, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.07 (s, 1H);
9.24 (m, 1H).

10 **Ejemplo 38:** 1-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]-4-(pirazinil)-piperazina
utilizando 1-(2-pirazinil)-piperazina (Emka Chemie, Neufahrn,
Alemania). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.31 (s, 3H); 3.57
(m, 8H); 7.14 (dd, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.51
15 (ddd, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.29 (d,
1H); 8.40 (m, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.65 (dd, 1H); 9.06 (s, 1H);
9.24 (m, 1H).

Ejemplo 39: 1-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]-4-(fenilmetil)-piperazina
20 utilizando 1-bencil-piperazina (Aldrich, Buchs, Suiza). ¹H-
RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.21-2.42 (m, 4H); 2.28 (s, 3H);
3.34-3.63 (m, 6H); 7.07 (dd, 1H); 7.21-7.34 (m, 6H); 7.43-
7.50 (m, 2H); 7.63 (m, 1H); 8.38 (m, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.65
(dd, 1H); 9.03 (s, 1H); 9.22 (m, 1H).

25 **Ejemplo 40:** 1-ciclopentil-4-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-

2-pirimidinil]amino]benzoil]-piperazina utilizando 1-ciclopentil-piperazina (Emka Chemie, Neufahrn, Alemania). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.20-1.31 (m, 2H); 1.39-1.62 (m, 4H); 1.65-1.75 (m, 2H); 2.18-2.47 (m, 8H); 3.27-3.62 (m, 4H); 7.08 (dd, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.62 (m, 1H); 8.38 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.04 (s, 1H); 9.22 (m, 1H).

Ejemplo 41: 4-{{4-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]-1-piperazinil}acetil}morfolina utilizando 4-[2-(piperazin-1-il)-acetil]-morfolina (Emka Chemie, Neufahrn, Alemania). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.29 (s, 3H); 2.31-2.49 (m, 4H); 3.16 (s, 2H); 3.37-3.60 (m, 12H); 7.07 (dd, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.52 (ddd, 1H); 7.65 (m, 1H); 8.39 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.04 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 42: 1-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]-4-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]piperazina utilizando 1-[2-(piperazin-1-il)-acetil-pirrolidina (Emka Chemie, Neufahrn, Alemania). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.73 (m, 2H); 1.83 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 2.43 (m, 4H); 3.09 (s, 2H); 3.25 (m, 2H); 3.34-3.63 (m, 6H); 7.07 (dd, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.52 (ddd, 1H); 7.64 (m, 1H); 8.39 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.04 (s, 1H); 9.22 (m, 1H).

Ejempl 43: Etiléster del ácido 4-[4-metil-3-[[4-(3-

piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]-1-piperazin-
 carboxílico utilizando 1-piperazincarboxilato de etilo
 (Aldrich, Buchs, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.16
 (t, 3H); 2.29 (s, 3H); 3.19-3.63 (m, 8H); 4.02 (q, 2H); 7.10
 5 (dd, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.52 (ddd, 1H); 7.66
 (m, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.06 (s,
 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 44: 2-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-
 pirimidinil]amino]benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina
 10 utilizando 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Fluka, Buchs,
 Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.31 (s, 3H); 2.79 (m,
 2H); 3.57-3.90 (m, 2H); 4.58-4.79 (m, 2H); 7.08-7.23 (m, 5H);
 7.32 (d, 1H); 7.42-7.50 (m, 2H); 7.70 (m, 1H); 8.39 (m, 1H);
 8.51 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.05 (s, 1H); 9.24 (m, 1H).

15 **Ejemplo 45:** N,N-bis(2-metoxietil)-4-metil-3-[[4-(3-
 piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando bis(2-
 metoxietil)amina (Aldrich, Buchs, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz,
 DMSO- d_6 , δ): 2.28 (s, 3H); 3.09 (br. s, 3H); 3.23 (br.s, 3H);
 3.47 (m, 8H); 7.04 (dd, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.51
 20 (ddd, 1H); 7.62 (m, 1H); 8.39 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.68
 (dd, 1H); 9.01 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 46: 1'-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]
 amino]benzoil]-1,4'-bipiperidina utilizando 4-
 piperidinopiperidina (Aldrich, Buchs, Suiza). ^1H -RMN (400
 25 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.21-1.50 (m, 8H); 1.51-1.83 (m, 2H); 2.29

(s, 3H); 2.39 (m, 4H); 2.68 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 4.42 (m, 1H); 7.07 (dd, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.52 (ddd, 1H); 7.63 (m, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.03 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

5 **Ejemplo 47:** Etiléster de N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]-N-(fenilmetil)-glicina utilizando etiléster de N-bencilglicina (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.97-1.20 (m, 3H); 2.27 (s, 3H); 3.90-4.12 (m, 4H); 4.58-4.68 (m, 2H); 7.07 (m, 1H); 7.15-7.34 (m, 6H); 7.38-7.53 (m, 2H); 7.65-7.74 (m, 1H); 8.35-8.51 (m, 2H); 8.66 (dd, 1H); 8.96-9.04 (m, 1H); 9.22 (m, 1H).

Ejemplo 48: N-(3-clorofenil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 3-cloranilina (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.33 (s, 3H); 7.14 (m, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.49 (ddd, 1H); 7.68-7.73 (m, 2H); 7.95 (m, 1H); 8.25 (m, 1H); 8.43 (m, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.15 (s, 1H); 9.26 (m, 1H); 10.33 (s, 1H).

Ejemplo 49: N-(2,2-difeniletíl)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 2,2-difeniletílamina (Aldrich, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.24 (s, 3H); 3.87 (m, 2H); 4.41 (m, 1H); 7.12-7.17 (m, 2H); 7.23-7.31 (m, 9H); 7.41-7.44 (m, 2H); 7.51 (ddd, 1H); 7.97 (m, 1H); 8.37-8.44 (m, 2H); 8.48 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.05 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

97
97

Ejemplo 50: N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 1-aminoindano (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.90-2.01 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 2.43 (m, 1H); 2.77-2.86 (m, 1H); 2.91-2.98 (m, 1H); 5.56 (m, 1H); 7.08-7.25 (m, 4H); 7.31 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.50 (ddd, 1H); 7.64 (dd, 1H); 8.20 (m, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.68-8.72 (m, 2H); 9.08 (s, 1H); 9.24 (m, 1H).

Ejemplo 51: N-(difenilmetil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando alfa-aminodifenilmetano (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.29 (s, 3H); 6.41 (d, 1H); 7.20-7.36 (m, 11H); 7.43 (d, 1H); 7.46 (ddd, 1H); 7.67 (dd, 1H); 8.18 (m, 1H); 8.38 (m, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.10 (s, 1H); 9.20 (d, 1H); 9.24 (m, 1H).

Ejemplo 52: 4-metil-N-[2-(1-piperidinil)etil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 1-(2-aminoetil)piperidina (Aldrich, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.30-1.38 (m, 2H); 1.41-1.48 (m, 4H); 2.28 (s, 3H); 2.31-2.41 (m, 6H); 3.33 (m, 2H); 7.31 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 8.08 (m, 1H); 8.28 (t, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.07 (s, 1H); 9.24 (m, 1H).

Ejemplo 53: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)benzamida

utilizando 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilamina (Aldrich, Buchs, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.63-1.71 (m, 4H); 2.32 (s, 3H); 2.60 (m, 2H); 2.74 (m, 2H); 6.96 (dd, 1H); 7.07-7.14 (m, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.49 (ddd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 8.25 (m, 1H); 8.41 (m, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.12 (s, 1H); 9.25 (m, 1H); 9.65 (br. s).

Ejemplo 54: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]benzamida utilizando 4-(trifluorometil)bencilamina (Aldrich, Buchs, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.30 (s, 3H); 4.53 (d, 2H); 7.34 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.46-7.53 (m, 3H); 7.62 (dd, 1H); 7.66 (m, 2H); 8.16 (m, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.08 (t, 1H); 9.10 (s, 1H); 9.24 (m, 1H).

Ejemplo 55: 4-metil-N-[(5-metilpirazinil)metil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 2-(aminometil)-5-metilpirazina (TCI-JP, Distrib. Zürich, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.29 (s, 3H); 2.45 (s, 3H); 4.54 (d, 2H); 7.33 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.49 (ddd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 8.14 (m, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.45 (m, 2H); 8.50 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.07 (t, 1H); 9.09 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 56: N-(2-etoxietil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 2-etoxietilamina (TCI-JP, Distrib. Zürich, Suiza). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.07 (t, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.30-3.49 (m, 6H); 7.31 (d, 1H);

7.43 (d, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 8.09 (m, 1H);
8.38-8.45 (m, 2H); 8.50 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.07 (s, 1H);
9.24 (m, 1H).

Ejemplo 57: 4-metil-N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-3-
5 [[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-amino]benzamida utilizando
1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona [Chem. Abstr. Número de
Registro: 6281-42-1]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.27 (s,
3H); 3.13-3.22 (m, 4H); 3.30-3.40 (m, 4H); 6.27 (br.s, 1H);
7.30 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.49-7.56 (m, 2H); 8.08 (d, 1H);
10 8.40 (m, 1H); 8.45 (t, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.06
(s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 58: 4-metil-N-(5-metil-2-piridinil)-3-[[4-(3-
piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 2-amino-
5-picolina (Aldrich, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆,
15 δ): 2.26 (s, 3H); 2.32 (s, 3H); 7.35 (d, 1H); 7.45 (d, 1H);
7.49 (ddd, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.77 (dd, 1H); 8.07 (d, 1H);
8.18 (m, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.43 (m, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.66
(dd, 1H); 9.08 (s, 1H); 9.25 (m, 1H); 10.58 (s, 1H).

Ejemplo 59: 1-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-
20 pirimidinil]amino]benzoil]-4-fenil-4-piperidinol utilizando
4-hidroxi-4-fenilpiperidina (Aldrich, Buchs, Suiza). ¹H-RMN
(400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.45-1.73 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 2.28
(s, 3H); 3.15 (m, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 4.39 (m,
1H); 5.14 (s, 1H); 7.14 (dd, 1H); 7.19 (m, 1H); 7.26-7.31 (m,
25 3H); 7.43 (d, 1H); 7.45-7.51 (m, 3H); 7.69 (d, 1H); 8.40 (m,

1H); 8.48 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.03 (s, 1H); 9.24 (m, 1H).

Ejemplo 60: N-(3-benzoilfenil)-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 3-aminobenzofenona (Aldrich, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.32 (s, 3H); 7.39 (d, 1H); 7.43-7.58 (m, 6H); 7.67 (m, 1H); 7.70-7.77 (m, 3H); 8.13 (m, 1H); 8.20 (m, 1H); 8.27 (m, 1H); 8.42 (m, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.14 (s, 1H); 9.25 (m, 1H); 10.41 (s, 1H).

Ejemplo 61: 1,1-dimetiletiléster de N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]glicina utilizando clorhidrato de t-butiléster de glicina (Aldrich, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.40 (s, 9H); 2.29 (s, 3H); 3.86 (d, 2H); 7.33 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 8.75 (t, 1H); 9.08 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 62: Etiléster del ácido 4-[[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]amino]bencenacético utilizando 4-aminofenilacetato de etilo (Maybridge Chemical Co. Ltd.). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.16 (t, 3H); 2.32 (s, 3H); 3.60 (s, 2H); 4.06 (q, 2H); 7.21 (m, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.48 (ddd, 1H); 7.70 (m, 3H); 8.23 (m, 1H); 8.41 (m, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.13 (s, 1H); 9.25 (m, 1H); 10.16 (s, 1H).

Ejemplo 63: 4-metil-N-[3-(metilfenilamino)propil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando N-(3-

aminopropil)-N-metilanilina (TCI-JP, Distrib. Zürich, Suiza).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.73 (qui, 2H); 2.28 (s, 3H);
2.84 (s, 3H); 3.24-3.37 (m, 4H); 6.55 (m, 1H); 6.65 (m, 2H);
7.10 (m, 2H); 7.31 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.47 (ddd, 1H);
5 7.55 (dd, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.37-8.44 (m, 2H); 8.50 (d, 1H);
8.65 (dd, 1H); 9.06 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 64: Etiléster del ácido 1-[[3-[[4-metil-3-[[4-(3-
piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]amino]fenil]metil]-4-
piperidincarboxílico utilizando 1-(3-aminobencil)piperidin-4-
10 carboxilato de etilo (Maybridge Chemical Co. Ltd.). ¹H-RMN
(400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.14 (t, 3H); 1.49-1.61 (m, 2H); 1.72-
1.80 (m, 2H); 1.92-2.02 (m, 2H); 2.27 (m, 1H); 2.32 (s, 3H);
2.74 (m, 2H); 3.40 (s, 2H); 4.03 (q, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.25
(m, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.43-7.51 (m, 2H); 7.66-7.73 (m, 3H);
15 8.25 (s, 1H); 8.42 (m, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.65 (dd, 1H); 9.12
(s, 1H); 9.25 (m, 1H); 10.14 (s, 1H).

Ejemplo 65: Dietiléster del ácido [[4-metil-3-[[4-(3-
piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoil]amino]propanodioico
utilizando clorhidrato de aminomalonato de dietilo (Aldrich,
20 Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.19 (t, 6H);
2.30 (s, 3H); 4.10-4.22 (m, 4H); 5.27 (s, 1H); 7.35 (d, 1H);
7.44 (d, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.63 (dd, 1H); 8.15 (m, 1H);
8.40 (m, 1H); 9.50 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.11 (s, 1H);
9.21-9.25 (m, 2H).

25 **Ejemplo 66:** N-[2-[bis(1-metiletil)amino]etil]-4-metil-3-

[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida utilizando 2-di-isopropilamino-etilamina (Fluka, Buchs, Suiza). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.95 (m, 12H); 2.28 (s, 3H); 2.49 (m, 2H); 2.94 (m, 2H); 3.17 (m, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.43 (d, 1H);
5 7.50 (ddd, 1H); 7.54 (dd, 1H); 8.09 (br.s, 1H); 8.27 (m, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.06 (s, 1H); 9.23 (m, 1H).

Ejemplo 67: N-[3-(dietilamino)fenil]-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamida

Una solución conteniendo aproximadamente el 50 por ciento de anhídrido propilfosfónico en N,N-dimetilformamida (Fluka, Buchs, Suiza; 674 microlitros, aproximadamente 1.05 milimoles) se agrega dentro de 20 minutos a una mezcla
15 agitada de ácido 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoico (214.4 miligramos, 0.7 milimoles), N,N-dietil-1,3-bencendiamina (115 miligramos, 0.7 milimoles), y trietilamina (776 microlitros, 5.6 milimoles) en 2 mililitros de N,N-dimetilformamida. Después de agitar durante 24 horas a
20 temperatura ambiente, la mezcla se trata con una solución acuosa medio-saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrae tres veces con acetato de etilo. El solvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo se seca al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre
25 gel de sílice, eluyente del 2 por ciento de metanol en

diclorometano, y se cristaliza a partir de acetona para dar el compuesto del título como un sólido cristalino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.07 (t, 6H); 2.31 (s, 3H); 3.29 (m, 4H); 6.38 (m, 1H); 7.06 (m, 2H); 7.11 (m, 1H); 7.36 (d, 1H);
5 7.43-7.50 (m, 2H); 7.67 (m, 1H); 8.21 (m, 1H); 8.43 (m, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.66 (dd, 1H); 9.12 (s, 1H); 9.24 (m, 1H); 9.90 (s, 1H).

Ejemplo 68: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]
10 amino]-N-[[3-[(1-hidroxi-1-metil-etil)]-5-(1,1-
trifluorometil)fenil]metil]benzamida

Se agrega cianofosfonato de dietilo (Aldrich, Buchs, Suiza; 0.33 mililitros, 2.0 milimoles) a una mezcla agitada de ácido 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]
15 amino]benzoico (306 miligramos, 1.0 milimoles), 3-[(1-hidroxi-1-metiletil)-5-(1,1,1-trifluorometil)bencenamina (220 miligramos, 1.0 milimoles), y trietilamina (560 microlitros, 4.0 milimoles) en 5 mililitros de N,N-dimetilformamida a 10°C. Después de agitar durante 3 horas a 60°C, la mezcla se
20 trata con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan (MgSO₄), se filtran, y el solvente se evapora bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo, el cual se recrystaliza a partir de
25 acetato de etilo para dar el compuesto del título como un

sólido cristalino, p.f. 253-258°C.

**Ejemplo 69: 3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-
[(4-metil-1-piperazinil)metil]-benzamida**

5 Se agrega cianofosfonato de dietilo (Aldrich, Buchs, Suiza; 0.50 mililitros, 3.0 milimoles) a una mezcla agitada de ácido 3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoico (438 miligramos, 1.5 milimoles), 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]bencenamina (308 miligramos, 1.5
10 milimoles), y trietilamina (840 microlitros, 3.0 milimoles) en 10 mililitros de N,N-dimetilformamida a 10°C. Después de agitar durante 12 horas a 60°C, la mezcla se trata con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan
15 con agua, y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se vuelve a suspender en agua, y se filtra para proporcionar el producto crudo, el cual se recrystaliza a partir de tetrahidrofurano-acetato de etilo, para dar la N-[3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-
20 [(4-metil-1-piperazinil)metil]benzamida como un sólido cristalino, p.f. 220-224°C.

**Ejemplo 69a: Mononitrato de metiléster del ácido 3-
[(aminoiminometil)amino]-4-metilbenzoico**

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo
25 1a, pero con metiléster del ácido 3-aminobenzoico (Fluka,

Buchs, Suiza) en lugar del etiléster del ácido 3-amino-4-metilbenzoico, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 170-172°C.

Ejemplo 69b: Metiléster del ácido 3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoico

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1b, pero con el intermediario del Ejemplo 69a en lugar del mononitrato de etiléster del ácido 4-metil-3-[(aminoiminometil)amino]-4-metilbenzoico, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 195-200°C.

Ejemplo 69c: Acido 3-[[4-(3-piridinil)-2-piridinil]amino]benzoico

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1c, pero con el intermediario del Ejemplo 69b en lugar del etiléster del ácido 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoico, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 285-293°C.

Ejemplo 70: 3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[(3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-(1,1,1-trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, pero con 3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-(1,1,1-trifluorometil)bencenamina en lugar de la 4-[(4-metil-1-

piperazinil)metil]bencenamina, se proporciona la 3-[[4-(3-piiridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[(3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-(1,1,1-trifluorometil)fenil]benzamida como un sólido cristalino, p.f. 213-215°C.

5

Ejemplo 71: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[3-[3-(1H-imidazol-1-il)propoxi]fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, pero empleando la 3-[3-(1H-imidazol-1-il)propoxi]bencenamina (Takao Nishi y colaboradores, Patente Japonesa Número JP 101824559) en lugar de la 1-(2-piridil)piperazina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.12-2.21 (m, 2H); 2.33 (s, 3H); 3.87 (t, 2H); 4.13 (t, 2H); 6.66 (dd, 1H);
10 6.87 (s, 1H); 7.15-7.26 (m, 2H); 7.32-7.42 (m, 2H); 7.44-7.52 (m, 3H); 7.61 (s, 1H); 7.70 (d, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.43 (d, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.67 (d, 1H); 9.13 (s, 1H); 9.26 (br.s, 1H); 10.13 (s, 1H).

Ejemplo 72: 4-metoxi-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[3-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, pero empleando la 3-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]bencenamina (Rolf Paul y colaboradores, Journal of Medicinal Chemistry
25 (1993), 36(19), 2716-25) en lugar de la 1-(2-

105
167

piridil)piperazina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.34 (s, 3H); 4.22 (t, 2H); 4.37 (t, 2H); 6.68 (dd, 1H); 6.90 (s, 1H); 7.21-7.27 (m, 2H); 7.36-7.43 (m, 2H); 7.46-7.53 (m, 3H);
5 7.67-7.74 (m, 2H); 8.25 (br.s, 1H); 8.44 (dt, 1H); 8.54 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.15 (s, 1H); 9.27 (br. d, 1H); 10.15 (s, 1H).

Ejemplo 73: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-(etilamino)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, pero empleando la N-etil-2-(trifluorometil)-1,4-bencendiamina en lugar de la 3-[(1-hidroxil-1-metiletil)]-5-(1,1,1-trifluorometil)bencenamina, se proporcionó el
15 compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 178-180°C.

La anilina se prepara como sigue:

Ejemplo 73a: N-etil-2-(trifluorometil)-1,4-bencendiamina

Una solución de 2-bromo-5-nitrobenzotrifluoruro
20 (Lancaster Synthesis, GmbH; 5.4 gramos, 20 milimoles) y una solución de etilamina en etanol (50 mililitros de 2M, 100 milimoles) se calienta a 80°C durante 18 horas en un recipiente de acero a presión. Luego la mezcla se enfría y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar el
25 producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en

columna (gel de sílice, eluyente del 20 por ciento de acetato de etilo en hexano) para proporcionar la N-etil-4-nitro-6-(trifluorometil)-bencenammina como un aceite amarillo. Este producto se disuelve en etanol (180 mililitros), y se
5 hidrogena a presión atmosférica sobre níquel de Raney (0.5 gramos) a 45°C. La cantidad calculada de hidrógeno se recupera en 50 horas. Luego la mezcla se filtra y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía (gel de sílice;
10 eluyente del 50 por ciento de acetato de etilo en hexano), y se recristaliza a partir de éter-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino beige. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.11 (t, 3H); 3.05 (m, 2H), 4.18 (br t, 1H), 4.66 (br.s, 2H); 6.58-6.64 (m, 1H), y 6.68-6.75 (m,
15 2H).

Ejemplo 74: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-(dietilamino)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo
20 3, pero empleando la N,N-dietil-2-(trifluorometil)-1,4-bencendiamina (Toshio Niwa, Patente Alemana Número DE 3524519) en lugar de la 1-(2-piridil)piperazina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 128-131°C.

Ejemplo 75: (+)-4-metil-3-[[4-(3-piridil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-[(2-hidroxipropil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo
5 3, pero empleando el (+)-1-[[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-propanol (Tsutomu Mano, Patente Europea Número EP 299497) en lugar de la 1-(2-piridil)piperazina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 184-186°C.

10

Ejemplo 76: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-[bis(2-metoxietil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo
15 3, pero empleando la N,N-bis(2-metoxietil)-2-(trifluorometil)-1,4-bencendiamina (Toshio Niwa, Patente Alemana Número DE 3524519) en lugar de la 1-(2-piridil)piperazina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 156-157°C.

20

Ejemplo 77: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-(4-metil-1-piperazinil)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo
25 3, pero empleando la 4-(4-metil-1-piperazinil)-3-

(trifluorometil)-bencenamina (Anthony David Baxter, Publicación Internacional Número WO 0119800) en lugar de la 1-(2-piridil)piperazina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 214-217°C.

5

Ejemplo 78: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-(1-piperidinil)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, pero empleando 4-(1-piperidinil)-3-(trifluorometil)bencenamina (Leping Li, Publicación Internacional Número WO 0151456) en lugar de la 1-(2-piridil)piperazina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 201-202°C.

15 **Ejemplo 79: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, pero empleando la 4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)-bencenamina (Steven Lee Bender, Publicación Internacional Número WO 0153274) en lugar de 1-(2-piridil)piperazina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 129-130°C.

25 **Ejemplo 80: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]**

H3
111

amino]-N-[4-(4-morfolinil)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, pero empleando la 4-(4-morfolinil)-3-(trifluorometil)bencenamina (Steven Lee Bender, Publicación Internacional Número WO 0153274) en lugar de la 3-[(1-hidroxi-1-metiletil)]-5-(1,1,1-trifluorometil)bencenamina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 216-218°C.

10 **Ejemplo 81: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]**
amino]-N-[4-fenil-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, pero empleando la 4-(fenil)-3-(trifluorometil)bencenamina en lugar de la 1-(2-piridil)piperazina, se proporcionó el
15 compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 172-174°C.

La anilina se prepara como sigue:

Ejemplo 81a: 4-(fenil)-3-(trifluorometil)bencenamina

20 Se agregan ácido fenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza; 2.7 gramos, 22 milimoles), acetato de paladio II (0.225 gramos, 1 milimol), tri-o-tolilfosfina (0.608 gramos, 2 milimoles), y una solución acuosa de carbonato de potasio (50 mililitros de 1M) a una solución agitada de 2-bromo-5-
25 nitrobenzotrifluoruro (Lancaster Synthesis, GmbH; 5.4 gramos,

20 milimoles) en dimetilformamida (200 mililitros), y se calientan a 120°C bajo una atmósfera de argón durante 1 hora. Luego la mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se trata con agua (100 mililitros), y se extrae con acetato de etilo (80 mililitros, 3 veces). Los extractos combinados se lavan (salmuera), se secan (MgSO₄), se filtran, y el solvente se evapora bajo presión reducida para proporcionar el 4'-nitro-2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]. El bifenilo se disuelve en etanol (200 mililitros), y se hidrogena a presión atmosférica sobre níquel de Raney (2 gramos) a 22°C. La cantidad calculada de hidrógeno se recupera en 11 horas. Luego la mezcla se filtra, y el solvente se evapora bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía (gel de sílice; eluyente de acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un aceite castaño. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 5.62 (br.s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), y 7.29-7.39 (m, 3H).

20 **Ejemplo 82: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[3-[4-(3-piridinil)-3-(trifluorometil)fenil]metil]benzamida**

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, pero empleando la 4-(3-piridinil)-3-(trifluorometil)-bencenamina en lugar de la 3-[(1-hidroxil-1-metiletil)]-5-

(1,1,1-trifluorometil)bencenamina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 276-280°C.

La anilina se prepara como sigue:

- 5 Ejemplo 82a: 4-(3-piridinil)-3-(trifluorometil)bencenamina
- Una solución agitada de 2-bromo-5-nitrobenzotrifluoruro (Lancaster Synthesis, GmbH; 3.37 gramos, 12.5 milimoles) y 3-(tri-n-butilestanil)piridina (Maybridge Chemical Co. Ltd., Inglaterra; 5.0 gramos, 13.6
- 10 milimoles) en xileno (75 mililitros) se purgó con argón durante 10 minutos a 20°C.

Luego se agrega tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.4 gramos, 1.25 milimoles), y la mezcla resultante se calienta a 130°C durante 24 horas bajo una atmósfera de

15 argón. Después de la mezcla se enfría, se trata con una solución acuosa de hidróxido de sodio (150 mililitros de 0.1M), y se purga con aire durante 2 horas. Luego la mezcla resultante se diluye con acetato de etilo (200 mililitros) y se filtra. Entonces la fase orgánica se lava en secuencia con

20 agua (80 mililitros, 2 veces), y cloruro de sodio acuoso saturado (80 mililitros, 1 vez), se seca (MgSO₄), se filtra, y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente del 50 por ciento de acetato

25 de etilo en hexano) para proporcionar la 3-[(4-nitro-3-

(trifluorometil)fenil]piridina. Este producto se disuelve en etanol (200 mililitros), y se hidrogena a presión atmosférica sobre níquel de Raney (0.23 gramos) a 22°C. La cantidad calculada de hidrógeno se recupera en 24 horas. Luego la
5 mezcla se filtra, y el solvente se evapora bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía (gel de sílice; eluyente del 50 por ciento de acetato de etilo en hexano), y se recristaliza a partir de éter-hexano, para dar el compuesto del título como
10 un sólido cristalino incoloro, p.f. 92-93°C.

Ejemplo 83: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-(1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

15 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, pero empleando la 4-(1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina (Steven Lee Bender, Publicación Internacional Número 0153274) en lugar de la 1-(2-piridil)piperazina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido
20 cristalino, p.f. 226-229°C.

Ejemplo 84: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

25 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo

69, pero empleando la 4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina en lugar de la 3-[(1-hidroxi-1-metiletil)]-5-(1,1,1-trifluorometil)bencenamina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo.

5

La anilina se prepara como sigue:

Ejemplo 84a: 4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)bencenamina

Una mezcla de 2-bromo-5-nitrobenzotrifluoruro
10 (Lancaster Synthesis, GmbH; 6.0 gramos, 22 milimoles) y 2,4-dimetilimidazol (10.6 gramos, 110 milimoles) se calienta a 120°C durante 36 horas bajo una atmósfera de argón. Luego la mezcla se enfría, y el residuo se trata con agua (150 mililitros), y se extrae con acetato de etilo (80 mililitros,
15 3 veces). Los extractos combinados se lava (salmuera), se secan (MgSO₄), se filtran, y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente de acetato de etilo), para proporcionar el 1-[4-
20 nitro-2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol como un sólido cristalino amarillo. Este producto se disuelve en etanol (290 mililitros), y se hidrogena a presión atmosférica sobre níquel de Raney (1.15 gramos) a 25°C. La cantidad calculada de hidrógeno se recupera en 14 horas. Luego la mezcla se
25 filtra, y el solvente se evapora bajo presión reducida para

118
116

dar el producto crudo, el cual se purifica mediante recristalización a partir de éter-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 163-164°C.

5

Ejemplo 85: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, pero empleando la 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina en lugar de la 3-[(1-hidroxi-1-metiletil)]-5-(1,1,1-trifluorometil)bencenamina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 154-163°C.

15

La anilina se prepara como sigue:

Ejemplo 85a: 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)bencenamina

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 84a, pero empleando el 4(5)-metil-1H-imidazol en lugar del 2,4-dimetilimidazol, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino beige, p.f. 141-143°C.

Ejemplo 86: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)

25

fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, pero empleando la 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)bencenamina en lugar de la 3-[(1-hidroxi-1-metiletil)]-5-(1,1,1-trifluorometil)bencenamina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 154-163°C.

La anilina se prepara como sigue:

10 **Ejemplo 86a:** 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)bencenamina

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 84a, pero empleando el 2-metil-1H-imidazol en lugar del 2,4-dimetilimidazol, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p.f. 117-119°C.

Ejemplo 87: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[3-(4-morfolinil)-5-[(metilamino)carbonil]fenil]benzamida

20 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, pero empleando la 3-amino-5-(4-morfolinil)-N-(metil)-benzamida en lugar de la 3-[(1-hidroxi-1-metiletil)]-5-(1,1,1-trifluorometil)bencenamina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 153-
25 156°C.

La anilina se prepara como sigue:

Ejemplo 87a: 1,1-dimetiletiléster del ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico

Una solución de N-butil-litio en hexano (12.8
5 mililitros de 2.5M, 32 milimoles) se agrega con agitación a
t-butanol (46 mililitros) a 25°C bajo una atmósfera de argón.
Después de 30 minutos, la mezcla se trata por goteo con una
solución de cloruro de 3-bromo-5-nitro-benzoílo (J. Mindl,
Collect. Czech. Chem. Commun. (1973), 38, 3496-505; 32
10 milimoles) en tetrahidrofurano seco (40 mililitros), y se
agita durante 17 horas adicionales. Luego la mezcla se trata
con éter (250 mililitros), y se lava con salmuera. La
solución de éter se seca (MgSO₄), y el solvente se evapora
bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se
15 purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice,
eluyente del 20 por ciento de acetato de etilo en hexano), y
se recristaliza a partir de éter-hexano, para proporcionar el
compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p.f.
77-78°C.

20 Ejemplo 87b: 1,1-dimetiletiléter del ácido 3-(4-
morfolinil)-5-nitro-benzoico

Una mezcla agitada de 1,1-dimetiletiléster del
ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (Ejemplo 86a; 3.02 gramos, 10
milimoles) y morfolina (1.22 mililitros, 14 milimoles) en
25 tolueno (50 mililitros), se trata con t-butilato de sodio

(1.34 gramos, 14 milimoles), tri-*t*-butilfosfina (3 mililitros, 1.5 milimoles), y tris-(dibencilidenacetona) dipaladio[0] (0.45 gramos, 0.5 milimoles) bajo una atmósfera de argón, y luego se calienta a 60°C durante 18 horas. La
5 mezcla se diluye con acetato de etilo (150 mililitros), se filtra, se lava con salmuera (50 mililitros, 2 veces), se seca (MgSO₄), y el solvente se evapora bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente del 15 por
10 ciento de acetato de etilo en hexano), y se recrystaliza a partir de acetato de etilo-hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p.f. 116-118°C.

Ejemplo 87c: Metiléster del ácido 3-(4-morfolinil)-5-nitro-
15 benzoico

Una mezcla de 1,1-dimetiletiléster del ácido 3-(4-morfolinil)-5-nitro-benzoico (Ejemplo 87b; 0.77 gramos, 2.5 milimoles), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0.56 mililitros, 3.75 milimoles), y bromuro de potasio (1.09
20 gramos, 12.5 milimoles) en metanol (25 mililitros), se agita a 90°C durante 250 minutos. Entonces se agrega la mezcla enfriada al ácido clorhídrico (50 mililitros de 0.1M), y se extrae con acetato de etilo (100 mililitros, 3 veces). Los extractos combinados se lavan con carbonato ácido de sodio
25 acuoso saturado (25 mililitros, 2 veces), agua (25

mililitros, 2 veces), y salmuera (50 mililitros, 2 veces), se secan (MgSO_4), y el solvente se evapora bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante recristalización a partir de acetato de etilo-
5 hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo.

Ejemplo 87d: 3-(4-morfolinil)-5-nitro-N-(metil)-benzamida

Una solución agitada de metiléster del ácido 3-(4-morfolinil)-5-nitro-benzoico (Ejemplo 86c; 0.53 gramos, 2
10 milimoles) en tolueno (5 mililitros) bajo una atmósfera de argón, se trata con una mezcla de clorhidrato de metilamina (0.27 gramos, 4 milimoles), trimetilaluminio (2 mililitros de una solución 2M en tolueno, 4 milimoles) en tolueno (5 mililitros), y se calienta a 60°C durante 18 horas. Luego la
15 mezcla enfriada se trata con ácido clorhídrico (10 mililitros de 2M), se agita durante 5 minutos, y luego se trata con hidróxido de sodio acuoso (5 mililitros de 4M). Entonces la mezcla se trata con agua (100 mililitros), y se extrae con acetato de etilo (100 mililitros, 3 veces). Los extractos
20 combinados se lavan con salmuera (50 mililitros, 2 veces), se secan (MgSO_4), y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante recristalización a partir de acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título como un sólido
25 cristalino amarillo, p.f. 204-207°C.

Ejemplo 87e: 3-amino-5-(4-morfolinil)-N-(metil)-benzamida

Una solución de 3-(4-morfolinil)-5-nitro-N-(metil)-benzamida (Ejemplo 86d; 300 miligramos, 1.12 milimoles) en etanol (20 mililitros) se hidrogena a presión atmosférica sobre níquel de Raney (0.2 gramos) a 25°C. La cantidad calculada de hidrógeno se recupera en 19 horas. Luego la mezcla se filtra, y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante recristalización a partir de acetato de etilo, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino beige, p.f. 201-204°C.

Ejemplo 88: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[3-[(metilamino)carbonil]-5-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, pero empleando la 3-amino-5-(trifluorometil)-N-(metil)-benzamida en lugar de la 3-[(1-hidroxi-1-metiletil)]-5-(1,1,1-trifluorometil)-bencenammina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 245-249°C.

Ejemplo 88a: 3-amino-5-(trifluorometil)-N-(metil)-benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 86e, pero empleando la α,α,α -trifluoro-N-metil-5-nitro-m-toluamida (Dean E. Welch, J. Med. Chem. (1969), 12, 299-303)

en lugar de la 3-(4-morfolinil)-5-nitro-N-(metil)-benzamida, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino beige, p.f. 113-115°C.

5 **Ejemplo 89: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(3-piridinil)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, pero empleando la 5-(3-piridinil)-3-(trifluorometil)-bencenamina en lugar de la 3-[(1-hidroxil-1-metiletil)]-5-
10 (1,1,1-trifluorometil)-bencenamina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 275-279°C.

La anilina se prepara como sigue:

15 **Ejemplo 89a: 5-(3-piridinil)-3-(trifluorometil)bencenamina**

Una solución agitada de 3-amino-5-bromobenzotrifluoruro (Apollo, Inglaterra; 1.12 gramos, 5 milimoles) y 3-(tri-n-butilestanil)piridina (Maybridge Chemical Co. Ltd., Inglaterra; 2.0 gramos, 5.4 milimoles) en
20 xileno (30 mililitros), se purgó con argón durante 10 minutos a 20°C. Luego se agrega tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.16 gramos, 1.0 milimoles), y la mezcla resultante se calienta a 140°C durante 36 horas bajo una atmósfera de argón. Luego la mezcla se enfría, se trata con una solución
25 acuosa de hidróxido de sodio (100 mililitros de 0.1M), y se

purga con aire durante 2 horas. Entonces la mezcla resultante se diluye con acetato de etilo (200 mililitros), y se filtra. Luego la fase orgánica se lava en secuencia con agua (80 mililitros, 2 veces), y cloruro de sodio acuoso saturado (80 mililitros, 1 vez), se seca (MgSO₄), se filtra, y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente de acetato de etilo), para proporcionar el compuesto del título como un aceite castaño. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 5.73 (br s, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.42 (m, 1H), y 8.53 (dd, 1H).

Ejemplo 90: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-morfolinil)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, pero empleando la 5-(4-morfolinil)-3-(trifluorometil)-bencenamina en lugar de la 3-[(1-hidroxi-1-metiletil)]-5-(1,1,1-trifluorometil)bencenamina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 208-211°C.

La anilina se prepara como sigue:

Ejemplo 90a: 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-carbámico

~~126~~
124

Una mezcla de 3-amino-5-bromo-benzotri fluoruro (Apollo, Inglaterra; 12 gramos, 50 milimoles), dicarbonato de di-t-butilo (12 gramos, 55 milimoles), y 4-dimetilaminopiridina (0.61 gramos, 5 milimoles) en 5 acetonitrilo (100 mililitros), se agita a 60°C durante 8 horas. Luego se evapora el solvente bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente del 10 por ciento de acetato de etilo en hexano), y se recristaliza a 10 partir de hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p.f. 113-115°C.

Ejemplo 90b: 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil]-carbámico

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 15 86b, pero empleando el 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-carbámico (Ejemplo 90a) en lugar del 1,1-dimetiletiléster del ácido 3-bromo-5-nitrobenzoico, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 146-148°C.

20 Ejemplo 90c: 5-(4-morfolinil)-3-(trifluorometil)bencenamina

El 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil]-carbámico (Ejemplo 90b; 1.7 gramos, 5 milimoles) se trata con una solución de cloruro de hidrógeno en isopropanol (30 mililitros de 4M), y se 25 calienta a 60°C durante 5 horas. El solvente se evapora bajo

presión reducida, y el residuo se trata con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio (80 mililitros), y se extrae con acetato de etilo (80 mililitros, 3 veces). Los extractos combinados se lavan con salmuera (50 mililitros, 2 veces), se secan (MgSO₄), y el solvente se evapora bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante recristalización a partir de éter-hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo, p.f. 96-97°C.

10

Ejemplo 91: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, pero empleando la 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenammina en lugar de la 3-[(1-hidroxi-1-metiletil)]-5-(1,1,1-trifluorometil)bencenammina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 242-247°C.

20

La anilina se prepara como sigue:

Ejemplo 91a: 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (Lancaster Synthesis GmbH; 17

gramos, 89 milimoles) y 2-metilimidazol (Fluka, Buchs, Suiza; 22.2 gramos, 270 milimoles) en N,N-dimetilacetamida (80 mililitros) se agita a 145°C durante 19 horas. El solvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en acetato de etilo (200 mililitros). La solución se lava con salmuera (200 mililitros), se seca (Na₂SO₄), y el solvente se evapora bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante recristalización a partir de éter-hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo, p.f. 132-134°C.

Ejemplo 91b: Acido 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico

Una solución de 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 91a; 16.7 gramos, 66 milimoles) en dioxano (300 mililitros) se agrega a una solución acuosa de hidróxido de sodio (275 mililitros de 1M), y la mezcla se calienta a 95°C durante 18 horas. El solvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo se neutraliza con ácido clorhídrico (1M), y se extrae con butanol (250 mililitros, 2 veces). El solvente se evapora bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.17 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 13.90 (br., 1H).

Ejemplo 91c: 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]carbámico

Se agrega trietilamina (5.23 mililitros, 37.5 milimoles) a una suspensión agitada de ácido 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzoico (Ejemplo 91b; 6.8 gramos, 25 milimoles) en butanol terciario (200 mililitros).

5 Se agrega difenilfosforilazida (7.6 gramos, 27.5 milimoles) a la solución resultante, y la mezcla se calienta a 80°C durante 16 horas. El solvente se evapora bajo presión reducida, y el residuo se trata con agua (100 mililitros), y se extrae con acetato de etilo (100 mililitros, 2 veces). Los

10 extractos combinados se lavan con salmuera (100 mililitros), se secan (Na₂SO₄), y el solvente se evapora bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente del 2 por ciento de etanol en acetato de etilo), y se

15 recristaliza a partir de éter-hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p.f. 203-208°C.

Ejemplo 91d: 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)bencenamina

20 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 90c, pero empleando el 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-carbámico (Ejemplo 91c) en lugar del 1,1-dimetiletiléster el ácido [3-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil]carbámico, se

25 proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino

amarillo, p.f. 130-133°C.

Ejemplo 92: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]
amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)
5 fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, pero empleando la 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina en lugar de la 3-[(1-hidroxi-1-metiletil)]-5-(1,1,1-trifluorometil)bencenamina, se
10 proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 235-236°C.

La anilina se prepara como sigue:

Ejemplo 92a: 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorome-
15 til)-benzonitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 91a, pero empleando el 4-metil-1H-imidazol en lugar del 2-metilimidazol, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 127-128°C.

20 **Ejemplo 92b:** Acido 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-
(trifluorometil)benzoico

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 91b, pero empleando el 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 92a) en lugar del 3-(2-
25 metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo, se

proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. >300°C.

Ejemplo 92c: 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-carbámico

5 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 91c, pero empleando el ácido 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico (Ejemplo 92b) en lugar del ácido 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzoico, se proporcionó el compuesto del título como un sólido
10 cristalino, p.f. 186-188°C.

Ejemplo 92d: 5(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 91d, pero empleando el 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-(4-
15 metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-carbámico (Ejemplo 92c) en lugar del 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]carbámico, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p.f. 127-131°C.

20

Ejemplo 93: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo
25 3, pero empleando la 5-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-3-

(trifluorometil)-bencenammina en lugar de la 1-(2-piridil)piperazina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 231-233°C.

5 La anilina se prepara como sigue:

Ejemplo 93a: 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 91a, pero empleando el 4-metil-1H-imidazol en lugar del 2-metilimidazol, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 99-101°C.

Ejemplo 93b: Acido 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 91b, pero empleando el 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 93a) en lugar del 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p.f. 143-145°C.

20 Ejemplo 93c: 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-carbámico

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 91c, pero empleando el ácido 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico (Ejemplo 93b) en lugar del ácido 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico, se

proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 169-171°C.

Ejemplo 93d: 5-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina

5 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 91d, pero empleando el 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]carbámico (Ejemplo 93c) en lugar del 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]carbámico,
10 se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p.f. 131-133°C.

Ejemplo 94: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[3-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil]benzamida

15 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, pero empleando la 3-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)-bencenamina en lugar de la 3-[(1-hidroxi-1-metiletil)]-5-(1,1,1-trifluorometil)bencenamina, se
20 proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 192-194°C.

La anilina se prepara como sigue:

Ejemplo 94a: 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil]-carbámico
25

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 87b, pero empleando la 1-metil-1-piperazina en lugar de la morfolina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 225°C.

5 Ejemplo 94b: 3-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)-bencenamina

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 90c, pero empleando el 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)fenil]-carbámico

10 (Ejemplo 94a) en lugar del 1,1-dimetiletiléster del ácido [3-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil]-carbámico, se proporcionó el compuesto del título como un aceite. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.20 (s, 3H), 2.42 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 3.32 (br s, 2H), 5.34 (s, 1H), y 6.31 (s, 2H).

15

Ejemplo 95: 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[2-(1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, pero empleando la 2-(1-pirrolidinil)-5-(trifluorometil)-bencenamina (Lancaster Synthesis Ltd.; Yasuhiro Ohtake y colaboradores, Publicación Internacional Número WO 9965874) en lugar de la 1-(2-piridil)piperazina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino. ¹H-RMN (400
25 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.77-1.82 (m, 4H); 2.34 (s, 3H); 3.31-3.37

(m, 4H); 6.86 (d, 1H); 7.34-7.44 (m, 2H); 7.47 (d, 1H); 7.49-7.53 (m, 1H); 7.73 (dd, 1H); 8.27 (d, 1H); 8.43 (dt, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.69 (dd, 1H); 9.13 (s, 1H); 9.27 (d, 1H); 9.96 (s, 1H).

5

Ejemplo 96: 3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero empleando el ácido 3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoico en lugar del ácido 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-benzoico, y la 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)bencenamina en lugar de la furfurilamina, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo pálido, p.f. 264-266°C.

15 **Ejemplo 96a:** Mononitrato de etiléster del ácido 3-[(aminoiminometil)amino]benzoico

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a, pero empleando el etiléster del ácido 3-amino-benzoico (Fluka, Buchs, Suiza) en lugar del etiléster del ácido 3-amino-4-metilbenzoico, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 170-172°C.

Ejemplo 96b: Etiléster del ácido 3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoico

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1b, pero empleando el mononitrato de etiléster del ácido 3-

25

[(aminoiminometil)amino]benzoico en lugar del mononitrato de etiléster del ácido 3-[(aminoiminometil)amino]-4-metilbenzoico, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 197-199°C.

5 Ejemplo 96c: Acido 3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoico

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1c, pero empleando el etiléster del ácido 3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoico en lugar del
10 etiléster del ácido 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzoico, se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino, p.f. 291-295°C.

Ejemplo 97: Cápsulas Blandas

15 Se preparan 5,000 cápsulas de gelatina blanda, cada una comprendiendo, como ingrediente activo, 0.05 gramos de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los ejemplos anteriores, como sigue:

Se suspenden 250 gramos de ingrediente activo
20 pulverizado en 2 litros de Lauroglykol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia), y se muelen en una pulverizadora húmeda para producir un tamaño de partículas de aproximadamente 1 a 3 micras. Luego se introducen porciones de 0.419 gramos de la mezcla en cápsulas
25 de gelatina blanda, utilizando una máquina llenadora de

cápsulas.

Ejemplo 98: Datos Farmacocinéticos:

El compuesto de la fórmula I que se va a probar, se
5 formula para administrarse a ratones OF1 hembras de IFACREDO,
Francia, disolviéndolo primero en NMP, y luego diluyendo con
PEG300 hasta una concentración final del 10 por ciento por
volumen/volumen de NMP:90 por ciento por volumen/volumen de
PEG300, produciendo una solución transparente del compuesto.
10 Las concentraciones se ajustaron para suministrar un volumen
constante de 10 mililitros/kilogramo de peso corporal. El
compuesto se prepara inmediatamente antes de usarse. El
compuesto formulado se administra peroralmente mediante
administración por tubo, para proporcionar dosificaciones de
15 50 miligramos/kilogramo. En los puntos del tiempo asignados,
los ratones (4 en cada tiempo) se anestesian con isofluorano
al 3 por ciento en oxígeno médico, y se obtienen muestras de
sangre mediante punción cardíaca en tubos heparinizados
(aproximadamente 30 Unidades Internacionales/mililitro).
20 Subsecuentemente los animales se sacrifican sin recuperarse
de la anestesia. Se prepara el plasma a partir de la sangre
mediante centrifugación (10,000 g, 5 minutos), y se analiza
inmediatamente, o bien se almacena congelado a -70°C.

Las muestras de plasma (10 a 250 microlitros), por
25 ejemplo, se espigan con 5 microlitros de estándar interno, se

mezclan con 200 microlitros de NaOH 0.1M y 500 microlitros de cloroformo en un tubo Eppendorf de 1.5 mililitros, y se agitan vigorosamente durante 10 minutos sobre una mezcladora Eppendorf. Después, la mezcla se centrifuga (3 minutos a 5 10,000 x g), la fase orgánica se transfiere a un segundo tubo Eppendorf, y se evapora a sequedad en un centrífugo al vacío (Speedvac 5301). El residuo seco, por ejemplo, se disuelve en 250 microlitros de acetonitrilo al 10 por ciento por volumen/volumen en agua conteniendo ácido fórmico al 0.1 por 10 ciento. El análisis subsecuente se realiza, por ejemplo, mediante HPLC/MS-MS utilizando un sistema de HPLC Agilent Serie 1100 (Agilent, Palo Alto, CA, EUA) con desgasificador al vacío, bomba binaria, y compartimiento de columna con termostato combinado con un sistema auto-muestreador enfriado 15 (HTS PAL, CTC Analytics, Zwingen, Suiza). La muestra (5 a 15 microlitros) se inyecta, por ejemplo, sobre una columna Ultra Phenyl (tamaño de partículas de 3 micras, 5 x 1 milímetros; Restek, Bellefonte, EUA) con una columna de guarda (4 x 2 milímetros) del mismo material (Phenomenex, Torrance, EUA). 20 Después de equilibrar, por ejemplo, con agua, y de un período de latencia de 1 minuto, la muestra se eluye, por ejemplo, mediante un gradiente lineal del 0 al 100 por ciento de acetonitrilo en agua conteniendo ácido fórmico al 0.2 por ciento por volumen/volumen durante un período de 11 minutos a 25 una velocidad de flujo de 60 microlitros/minuto. La columna

se prepara para la siguiente muestra, por ejemplo, volviendo a equilibrar durante 3 minutos con agua al 100 por ciento hasta las condiciones iniciales. La separación se realiza, por ejemplo, a una temperatura de la columna de 40°C. El efluente de la columna se introduce, por ejemplo, directamente en la fuente de iones de un espectrómetro de masas cuatripolos de triple etapa (Quattro Ultima^{MR}, Micromass, Manchester, Reino Unido) controlado mediante el software Masslynx^{MR} 3.5 (Micromass, Manchester, Reino Unido), utilizando como técnica de ionización, el modo positivo de ionización por electropulverización (ESI +). El compuesto se detecta mediante MS/MS en seguida de la fragmentación de los iones progenitores. El límite de cuantificación se determina, por ejemplo, a 0.002 nanomoles/litro. Se construye una curva de calibración con cantidades conocidas del compuesto, incluyendo una cantidad fija de estándar interno en plasma, que se procesa como se describe anteriormente. La concentración de las muestras desconocidas se calcula a partir de una gráfica de la proporción de área pico del ion hijo seleccionado del analito al producto de su estándar interno (ordenada) contra la concentración nominal (abscisa). Se realiza análisis de regresión utilizando Quanlynx^{MR}, Masslynx^{MR} software 3.5 (Micromass, Manchester, Reino Unido).

Ejemplo 99: Datos de Inhibición in vitro:

Los datos de inhibición enzimática (c-Abl, KDR, Flt3) *in vitro* se presentan como el porcentaje de inhibición a 10 μ M. Las mediciones se hacen como se describe anteriormente en la descripción general.

10	Ejemplo	Abl%@10μM	KDR%@10μM	Flt3%@10μM
	1	51	57	
	2	97	73	
	3	66	71	
	4	77	46	
15	5	71	60	
	6	51	56	
	7	72	45	
	8	70	81	
	9	44	39	
20	10	57	48	
	11	53	41	
	12	22	33	
	13	78	48	

HT
139

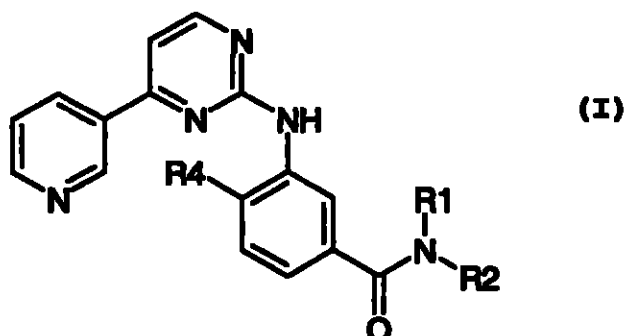
5	14	49	54	
	15	60	23	
	16	42	10	
	17	54	62	
	18	56	62	
10	19	41	33	
	20	56	22	
	21	30	93	
	22	59	7	
	23	90	67	
15	24	80	70	
	25	44	73	
	26	55	56	
	27	54	51	
	28	73	61	
20	29	78		
	30	57	37	
	31	68	83	
	32	90	37	
	33	97	51	
25	34	73	89	
	35	27	47	
	36	57	77	
	37	28	82	

5	38	74	91	
	39	64	74	
	40	65	78	
	41	13	52	
	42	32	56	
10	43	37	63	
	44	75	97	
	45	34	61	
	46	1	43	
	47	39	74	
15	48	90	50	
	49	72	37	
	50	87	83	
	51	92	52	
	52	78	37	
20	53	88	79	
	54	69	74	
	55	43	54	
	56	40	44	
	57	8	42	
25	58	40	26	
	59	75	83	
	60	79	36	
	61	95	65	
	62	59	44	
	63	74	82	
	64	56	59	
	65	96	60	
	66	67	23	
	67	98	88	41
	68	99	96	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

5



10 en donde:

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, aciloxialquilo inferior, carboxialquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, o fenilalquilo inferior;

15 R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, opcionalmente sustituido por no o más radicales idénticos o diferentes R_3 , cicloalquilo benzcicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 0, 1, 2, ó 3 átomos del anillo, y 0 ó 1 átomo de
20 oxígeno, y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos ó mono- ó poli-sustituídos; y

R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, carboxilo alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- ó N,N-di-sustituido, amino mono- ó di-
25 sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un

grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 0, 1, 2, ó 3 átomos de nitrógeno del anillo, y 0 ó 1 átomo de oxígeno, y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos ó mono- ó poli-sustituídos; o en donde:

5 R_1 y R_2 representan juntos alquileo con 4, 5, ó 6 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó di-sustituído por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino mono- ó di-sustituído, oxo, piridilo, pirazinilo, ó pirimidinilo; benzalquileo con
10 4 ó 5 átomos de carbono; oxa-alquileo con un oxígeno y 3 ó 4 átomos de carbono; ó aza-alquileo con un nitrógeno y 3 ó 4 átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituído o sustituído por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, carboxialquilo
15 inferior, carbamoilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior N-mono- ó N,N-di-sustituído, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carboxilo, fenilo, fenilo sustituído, piridinilo, pirimidinilo, ó pirazinilo;

R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior, o
20 halógeno;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

25 R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo

inferior-alquilo inferior, aciloxialquilo inferior, carboxialquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, ó fenilalquilo inferior;

R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, 5 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 radicales idénticos o diferentes R_3 , cicloalquilo, benzocicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, ó un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1, 2, ó 3 átomos de nitrógeno o 1 átomo de azufre, cuyos grupos arilo y heteroarilo en cada 10 caso están insustituídos ó mono- ó poli-sustituídos; y

R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- ó N,N-disustituído, amino, amino mono- ó di-sustituído, cicloalquilo, heterociclilo, un 15 grupo arilo, furanoilo, tienoilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1, 2, ó 3 átomos de nitrógeno del anillo, 0 ó 1 átomo de oxígeno del anillo, y 0 ó 1 átomo de azufre del anillo, cuyos grupos arilo y heteroarilo en cada caso están insustituídos ó mono- ó poli-sustituídos; o 20 en donde:

R_1 y R_2 representan juntos alquilenos con 4 ó 5 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó disustituído por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, amino mono- ó 25 disustituído, piridilo, pirazinilo, ó pirimidinilo;

+96
144

benzalquileno con 4 ó 5 átomos de carbono en el grupo
alquileno; oxa-alquileno con 1 oxígeno y 3 ó 4 átomos de
carbono, ó aza-alquileno con 1 nitrógeno y 3 ó 4 átomos de
carbono, en donde el nitrógeno está insustituido o sustituido
5 por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, alcoxilo
inferior-carbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior,
carbamoilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior N-mono-
ó N,N-disustituido, cicloalquilo, alcoxilo inferior-
carbonilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo,
10 pirimidinilo, o pirazinilo;

R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior, ó
halógeno; y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable
de este compuesto.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la
15 reivindicación 1, en donde:

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo
inferior-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo
inferior, o fenilalquilo inferior;

R₂ representa hidrógeno, alquilo inferior,
20 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 radicales idénticos o
diferentes R₃, ciclopentilo, benzociclopentilo, ciclohexilo,
pirrolidinilo, oxazolinilo, piperidinilo, piperidinilo N-
sustituido, morfolinilo, azepinilo, oxo-azepinilo,
oxazepinilo, fenilo, naftalinilo, tetrahidronaftalinilo, o un
25 grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1 ó 2

átomos de nitrógeno, cuyos grupos fenilo, naftalinilo, y heteroarilo en cada caso están insustituídos ó mono- ó polisustituídos, tienilo, o alcóxilo inferior-carbonilalquilo inferior-tienilo; y

5 R_3 representa hidróxilo, alcóxilo inferior, acilóxilo, carboxilo, alcóxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- ó N,N-disustituído, amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, fenilamino, N-alquilo inferior-N-fenilamino, pirrolidinilo, oxopirrolidino, piperidino, morfolino, imidazolino, 10 oxoimidazolino, cicloalquilo, heterociclilo, furilo, fenilo, naftalinilo, tetrahidronaftalinilo, ó un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyos grupos fenilo, naftalinilo, y heteroarilo están 15 insustituídos o mono- ó poli-sustituídos; o en donde:

R_1 y R_2 representan juntos alquileno con 4 ó 5 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó disustituídos por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidróxilo, alcóxilo inferior, amino, amino mono- ó 20 disustituído, piridilo, pirazinilo, ó pirimidinilo; benzalquileno con 4 ó 5 átomos de carbono en el grupo alquileno; oxa-alquileno con 1 oxígeno y 4 átomos de carbono; o aza-alquileno con 1 nitrógeno y 4 átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituído o sustituído por alquilo 25 inferior, fenilalquilo inferior, alcóxilo inferior-

carbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior N-mono- ó N,N-disustituido, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, 5 pirimidinilo, ó pirazinilo;

R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

10 4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, ó fenilalquilo inferior;

15 R₂ representa hidrógeno; alquilo inferior, opcionalmente sustituido por un radical R₃, por dos grupos fenilo, por dos grupos alcoxilo inferior-carbonilo, por fenilo y alcoxilo inferior-carbonilo, o por hidroxifenilo y alcoxilo inferior-carbonilo; ciclopentilo; benzociclopentilo; 20 ciclohexilo; pirrolidinilo; oxazolinilo; piperidinilo; N-alquilo inferior-piperidinilo; N-bencilpiperidinilo; N-pirimidinilpiperidinilo; morfolinilo, azepinilo; oxo-azepinilo; oxazepinilo; fenilo, naftalinilo, tetrahidronaftalinilo, o un grupo heteroarilo mono- ó 25 bicíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyos

grupos fenilo, naftalinilo, y heteroarilo en cada caso están insustituídos o sustituidos por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo inferior, trifluoroalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, 5 alcoxilo inferior-alquilo inferior, aminoalquilo inferior, alquilo inferior-aminoalquilo inferior, dialquilo inferior-aminoalquilo inferior, N-ciclohexil-N-alquilo inferior-aminoalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilpiperidinoalquilo inferior, N-alquilo inferior-10 piperazinoalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, trifluoroalcoxilo inferior, 1H-imidazolilalcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, alquilo inferior-carbamoilo, amino, 15 alcanóilo inferior-amino, benzoilamino, amino mono- ó disustituído por alquilo inferior, por hidroxialquilo inferior, o por alcoxilo inferior-alquilo inferior, 1H-imidazolilo, mono- ó di-alquilo inferior-1H-imidazolilo, pirrolidinilo, piperidino, piperazino, N-alquilo inferior-20 piperazino, morfolino, sulfamoilo, alquilo inferior-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquilo inferior-sulfinilo, fenilsulfinilo, tioalquilo inferior, tiofenilo, fenilo, piridilo, halogenilo, o benzoílo; tienilo; o alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior-tienilo; y

25 R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior,

aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo mono- ó disustituido por alquilo inferior, fenilo, o alquilenio inferior, amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, fenilamino, N-
5 alquilo inferior-N-fenilamino, pirrolidino, oxopirrolidino, piperidino, morfolino, imidazolino, oxoimidazolino, cicloalquilo, heterociclico, furilo; fenilo, naftalinilo, tetrahidronaftalinilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyos
10 grupos fenilo, naftalinilo, y heteroarilo están insustituidos o sustituidos por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo inferior, trifluoroalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, trifluoroalcoxilo inferior,
15 alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, amino, alcanóilo inferior-amino, benzoilamino, amino mono- ó disustituido por alquilo inferior, por hidroxialquilo inferior, o por alcoxilo inferior-alquilo inferior, pirrolidino, piperidino,
20 morfolino, piperazino, N-alquilo inferior-piperazino, N-alcoxilo inferior-carbonilpiperazino, fenilo, piridilo, 1H-imidazolilo, alquilo inferior-1H-imidazolilo, sulfamoilo, alquilo inferior-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquilo inferior-sulfinilo, fenilsulfinilo, tioalquilo inferior, tiofenilo,
25 halogenilo, o benzoílo; o en donde:

R_1 y R_2 representan juntos alquileo con 4 ó 5 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó disustituido por alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, benzoilamino, piperidino, piridilo, 5 pirazinilo, ó pirimidinilo; benzalquileo con 4 ó 5 átomos de carbono en el grupo alquileo; oxa-alquileo con 1 oxígeno y 4 átomos de carbono; o aza-alquileo con 1 nitrógeno y 4 átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituido o sustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, 10 alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior N-mono- ó N,N-disustituido por alquilo inferior, fenilo, alquileo inferior y oxa-alquileo inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, fenilo, 15 metoxifenilo, trifluorometilfenilo, trifluorometoxifenilo, piridinilo, pirimidinilo, ó pirazinilo;

R_4 representa hidrógeno o alquilo inferior;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

20 5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, o bencilo;

R_2 representa alquilo inferior, opcionalmente 25 sustituido por un radical R_3 , por dos grupos fenilo, por dos

grupos alcoxilo inferior-carbonilo, por fenilo y alcoxilo inferior-carbonilo, o por hidroxifenilo y alcoxilo inferior-carbonilo; ciclopentilo; benzociclopentilo; ciclohexilo; pirrolidinilo; piperidinilo; N-alquilo inferior-piperidinilo; 5 N-bencilpiperidinilo; N-piperidinilo; morfolinilo; azepinilo; oxoazepinilo; fenilo; naftalinilo; tetrahidronaftalinilo; piridilo; alquilo inferior-piridilo; quinolinilo; tienilo; alcoxilo inferior-carbonilmetiltienilo; o fenilo sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que 10 consiste en alquilo inferior, trifluoroalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, alquilo inferior-aminoalquilo inferior, dialquilo inferior-aminoalquilo inferior, N-ciclohexil-N-alquilo inferior-aminoalquilo inferior, alcoxilo inferior- 15 carbonilpiperidinoalquilo inferior, N-alquilo inferior-piperazinoalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, trifluoroalcoxilo inferior, 1H-imidazolilalcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior- 20 carbonilo, carbamoilo, alquilo inferior-carbamoilo, amino, alcanoil inferior-amino, benzoilamino, amino mono- ó disustituido por alquilo inferior, por hidroxialquilo inferior, ó por alcoxilo inferior-alquilo inferior, 1H-imidazolilo, alquilo inferior-1H-imidazolilo, pirrolidino, 25 piperidino, pirazino, N-alquilo inferior-piperazino,

morfolino, sulfamoilo, alquilo inferior-sulfonilo, fenilo, piridilo, halogenilo, o benzoilo; y

R₃ representa hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, fenilamino, N-alquilo inferior-N-fenilamino, pirrolidino, oxopirrolidino, piperidino, morfolino, imidazolino, oxoimidazolino, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, fenilo, naftalinilo, tetrahidronaftalinilo, furilo, un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyo grupo heteroarilo está insustituido ó mono- ó disustituido por alquilo inferior, hidroxilo y alcoxilo inferior, o fenilo sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo inferior, trifluoroalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, trifluoroalcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, amino, alcanoilo inferior-amino, benzoilamino, amino mono- ó disustituido por alquilo inferior, por hidroxialquilo inferior, o por alcoxilo inferior-alquilo inferior, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-alquilo inferior-piperazino, N-alcoxilo inferior-carbonilpiperazino, fenilo, piridilo, 1H-imidazolilo, alquilo

inferior-1H-imidazolilo, sulfamoilo, alquilo inferior-sulfonilo, halogenilo, o benzoilo; o en donde:

R₁ y R₂ representan juntos alquilenos con 4 ó 5 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó disustituido por
5 fenilo, hidroxilo, amino, benzoilamino, o piperidino; benzalquilenos con 4 ó 5 átomos de carbono en el grupo alquilenos; oxa-alquilenos con 1 oxígeno y 4 átomos de carbono; o aza-alquilenos con 1 nitrógeno y 4 átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituido o sustituido por alquilo
10 inferior, fenilalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, pirrolidinocarbonilalquilo inferior, morfolinocarbonilalquilo inferior, ciclopentilo, alcoxilo inferior-carbonilo, fenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo; pirimidinilo,
15 o pirazinilo;

R₄ representa hidrógeno o metilo;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la
20 reivindicación 1, en donde:

R₁ representa hidrógeno;

R₂ representa fenilo sustituido por trifluorometilo, y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado a partir del grupo que consiste en
25 hidroxialquilo inferior, alquilo inferior-amino,

hidroxialquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, 1H-imidazolilo, alquilo inferior-1H-imidazolilo, carbamoílo, alquilo inferior-carbamoílo, pirrolidino, piperidino, piperazino, alquilo inferior-piperazino, morfolino, alcoxilo
5 inferior, trifluoroalcoxilo inferior, fenilo, piridilo, y halogenilo;

R₄ representa metilo;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

10 7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R₁ representa hidrógeno;

R₂ representa fenilo sustituido por 3-trifluorometilo, y opcionalmente un sustituyente adicional
15 seleccionado a partir del grupo que consiste en 1-hidroxi-1-metiletilo, metilamino, etilamino, 2-hidroxi-1-propilamino, 2-hidroxi-2-propilamino, dietilamino, 1H-imidazolilo, 2- y 4-metil-1H-imidazolilo, carbamoílo, metilcarbamoílo, pirrolidino, piperidino, piperazino, 4-metilpiperazino,
20 morfolino, metoxilo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, fenilo, 2-, 3-, y 4-piridilo, cloro, y flúor;

R₄ representa metilo;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable
25 de este compuesto.

8. El compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R₁ representa hidrógeno;

R₂ representa 3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-(trifluorometil)fenilo;

R₄ representa metilo;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

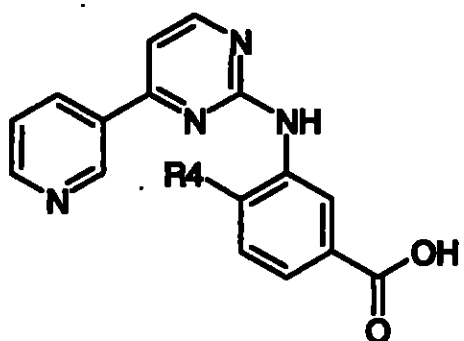
R₁ es hidrógeno,

R₂ representa fenilo que está mono- ó disustituido por imidazolalcoxilo inferior, alquilo inferior-amino, trifluorometilo, hidroxialquilo inferior-amino, bis-(alcoxilo inferior-alquilo inferior)-amino, alquilo inferior-piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, fenilo, piridilo, imidazolilo que está insustituido o mono- ó disustituido por alquilo inferior o N-alquilo inferior-carbamoilo;

R₄ es alquilo inferior;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

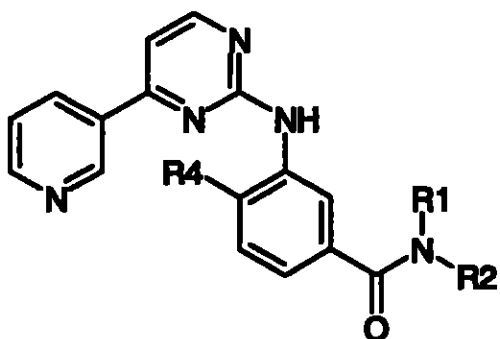
10. Un compuesto de la fórmula:



(II)

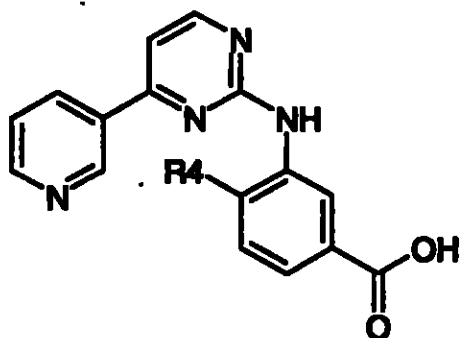
en donde R₄ es metilo o hidrógeno.

11. Un proceso para la síntesis de un compuesto de la fórmula:



(I)

o un N-óxido o una sal del mismo, en donde los símbolos R₁, R₂, y R₄ son como se definen en la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II:



(II)

en donde R_4 es como se define para un compuesto de la fórmula I, o un derivado del mismo, en donde el grupo carboxilo $-COOH$ está en una forma activada, con una amina de la fórmula III:

5



(III)

en donde R_1 y R_2 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, opcionalmente en la presencia de un agente de deshidratación y una base inerte y/o un catalizador adecuado, y opcionalmente en la presencia de un solvente inerte;

en donde los compuestos de partida II y III anteriores también pueden estar presentes con grupos funcionales en una forma protegida si es necesario, y/o en la forma de sales, en el entendido de que esté presente un grupo formador de sal y sea posible la reacción en forma de sal;

se remueven cualesquiera grupos protectores en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I;

y si se desea, un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en otro compuesto de la fórmula I ó en un N-óxido del mismo, un compuesto libre de la fórmula I se convierte en una sal, una sal que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en otra sal, y/o una mezcla de compuestos isómeros de la

fórmula I se separa en los isómeros individuales.

12. Una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un
5 N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un método para el tratamiento de una enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la cinasa de proteína, el cual comprende administrar un
10 compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, ó un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable el mismo.

14. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un
15 N-óxido o un posible tautómero del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la cinasa de proteína.

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

International Application No. PCT/EP 03 / 07 198

(04.07.03)

International Filing Date

04 JUL 2003

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 -32557A

Box No. I TITLE OF INVENTION
Inhibitors of Tyrosine Kinases

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.)

GRUBB, Philip
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.) BREITENSTEIN, Werner St.Galler-Ring 179 4054 Basel CH	
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.) FURET, Pascal Rue du Riegelsbourg 24 68800 Thann FR	
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: 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: (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.) JACOB, Sandra Impasse des Lilas 3 68510 Rantzwiller FR	
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: AU	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: (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.) MANLEY, Paul William Bruggweg 12 4144 Arlesheim CH	
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	
☐ 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 ¹⁷² ¹⁶⁰ ¹⁷² ¹⁶⁰
- ☐ 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 | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

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(1) to (4) 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 inventor/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) 05 July 2002 (05.07.02)	0215876.8	GB		
item (2) 20 December 2002 (20.12.02)	0229893.3	GB		
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)(10)):

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):		Number of declarations
☐ 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	:

115
163

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) : 6
 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 70
 claims : 9
 abstract : 1
 drawings : 0

Sub-total number of sheets : 86

sequence listings :
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 : 86

(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) + (2) | 2 |
| 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): | |
| (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-quarter) only (and not as part of the international application) | |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) | |
| (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



26.06.2003

GRUBB, PHILIP AV 36671 + 46171

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:

04.07.03

04 JUL 2003

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

2. Drawings:

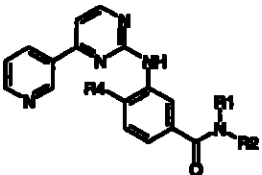
☐ received:☐ not received:

For International Bureau use only

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

126
164

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION
EN MATERIA DE PATENTES (TCP)
OMPI
VERSIÓN CORREGIDA

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional	TCP	(10) Número de la Publicación Internacional: WO 2004/005281 A1
(43) Fecha de la Publicación Internacional: 15 de Enero de 2004 (15.01.2004)		
(51) Clasificación de Patente Internacional ⁷ : C07D 401/14, 405/14, A61K 31/506, A61P 35/00	(74) Agente: GRUBB, Philip; Novartis AG, Propiedad Intelectual Corporativa, CH-4002 Basilea (CH).	
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/007198	(81) Estados (Países) Designados (nacionales): 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.	
(22) Fecha de Presentación Internacional: 4 de Julio de 2003 (04.07.2003)	(84) Estados (Países) Designados (regionales): 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).	
(25) Idioma de Presentación: Inglés	Publicada: - con reporte de búsqueda internacional.	
(26) Idioma de Publicación: Inglés	(48) Fecha de publicación de esta versión corregida: 6 de Mayo de 2004	
(30) Información de Prioridad: 0215676.8 5 de Julio de 2002 (05.07.2002) GB 0229893.3 20 de diciembre de 2002 (20.12.2002) GB	(15) Información acerca de Corrección: Ver la Gaceta del TCP No. 19/2004 del 6 de mayo de 2004, Sección II.	
(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Liebstrosse 35, CH-4002 Basilea (CH).		
(71) Solicitante (para AT solamente): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Viena (AT).		
(72) Inventores: (73) Inventores/Solicitantes (para US solamente): BREITENSTEIN, Werner [CH/CH]; St. Galler-Ring 179, CH-4054 Basilea (CH). FURET, Pascal [FR/FR]; Rue du Rieggelbourg, 24, F-68800 Thann (FR). JACOB, Sandra [AU/FR]; Impasse des Lilas 3, F-68800 Thann (FR). MANLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH).		
(54) Título: INHIBIDORES DE CINASAS DE TIROSINA  (57) Resumen: La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde los sustituyentes R1, R2, y R4 tienen el significado estipulado y explicado en la descripción de la invención, a procesos para la preparación de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen, al uso de los mismos opcionalmente en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos diferentes, para la terapia de una enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la cinasa de proteína, en especial una enfermedad neoplásica, en particular leucemia, y a un método para el tratamiento de esta enfermedad.		

WO 2004/005281 A1

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 January 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/005281 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/14,
405/14, A61K 31/506, A61P 35/00

William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim
(CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/007198

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

(22) International Filing Date: 4 July 2003 (04.07.2003)

(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,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
0215676.8 5 July 2002 (05.07.2002) GB
0229893.3 30 December 2002 (20.12.2002) GB

(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

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel
(CH).

(48) Date of publication of this corrected version:
6 May 2004

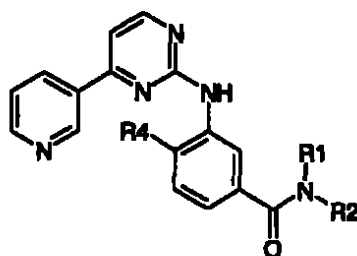
(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BREITENSTEIN,
Werner [CH/CH]; St. Gallen-Ring 179, CH-4054 Basel
(CH). FURET, Pascal [FR/FR]; Rue du Riegelsburg, 24,
F-68800 Thann (FR). JACOB, Sandra [AU/FR]; Impasse
des Lilas 3, F-68800 Thann (FR). MANLEY, Paul,

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 19/2004 of 6 May 2004, Section II

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

(54) Title: INHIBITORS OF TYROSINE KINASES



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) wherein the substituents R1, R2 and R4 have the meaning as set forth and explained in the description of the invention, to processes for the preparation of these compounds, pharmaceutical compositions containing same, the use thereof optionally in combination with one or more other pharmaceutically active compounds for the therapy of a disease which responds to an inhibition of protein kinase activity, especially a neoplastic disease, in particular leukaemia, and a method for the treatment of such disease.

WO 2004/005281 A1

PCT

128
166

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -32557A	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 03/07198	International filing date (day/month/year) 04/07/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05/07/2002
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:

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.

77
767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14 C07D405/14 A61K31/506 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZIMMERMANN J ET AL: "Potent and selective inhibitors of the Abl-kinase: phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 2, 21 January 1997 (1997-01-21), pages 187-192, XP004135990 ISSN: 0960-894X	10
Y	examples 17,24; table 1 the whole document — -/-	1-14

(3)

☒ 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.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 2003

Date of mailing of the international search report

09/12/2003

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) 340-3016

Authorized officer

Timmermans, M

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZIMMERMANN J ET AL: "Phenylamino-pyrimidine (PAP) - derivatives: a new class of potent and highly selective PDGF-receptor autophosphorylation inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 6, no. 11, 4 June 1996 (1996-06-04), pages 1221-1226, XP004134858 ISSN: 0960-894X examples 3,11; table 1	1-14
Y	EP 0 588 762 A (CIBA GEIGY AG) 23 March 1994 (1994-03-23) page 3, line 52 - line 56; claim 1	1-14
Y	PAUL R ET AL: "Preparation of substituted N-phenyl-4-aryl-2-pyrimidinamines as mediator release inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 36, no. 19, 17 September 1993 (1993-09-17), pages 2716-2725, XP002134022 ISSN: 0022-2623 examples 2-7,2-22; table II	1-14
Y	WO 95 09853 A (CIBA GEIGY AG ;ZIMMERMANN JUERG (CH)) 13 April 1995 (1995-04-13) the whole document	1-14

(4)

(5)

(6)

(7)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07198

187
169

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0588762	A	23-03-1994	EP 0588762 A1	23-03-1994
			JP 6184116 A	05-07-1994
			US 5516775 A	14-05-1996
WO 9509853	A	13-04-1995	AT 208772 T	15-11-2001
			AU 691834 B2	28-05-1998
			AU 7697794 A	01-05-1995
			CA 2148928 A1	13-04-1995
			CN 1115982 A , B	31-01-1996
			CZ 9501722 A3	13-03-1996
			DE 69429078 D1	20-12-2001
			DE 69429078 T2	11-07-2002
			DK 672041 T3	25-02-2002
			WO 9509853 A1	13-04-1995
			EP 0672041 A1	20-09-1995
			ES 2167377 T3	16-05-2002
			FI 952607 A	29-05-1995
			HU 72609 A2	28-05-1996
			IL 111077 A	28-10-1999
			JP 2983636 B2	29-11-1999
			JP 8504215 T	07-05-1996
			NO 952132 A	30-05-1995
			NZ 273617 A	26-11-1996
			PL 309225 A1	02-10-1995
			PT 672041 T	29-04-2002
			RU 2135491 C1	27-08-1999
			SG 45183 A1	16-01-1998
			SI 672041 T1	30-04-2002
			TW 378208 B	01-01-2000
			US 5728708 A	17-03-1998
			ZA 9407657 A	03-04-1995

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

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.

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 -32557A	
International application No. PCT/EP 03/07198	International filing date (day/month/year) 4 July 2003 (04.07.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 5 July 2002 (05.07.02)	
Title of invention Inhibitors of Tyrosine Kinases			
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.) BREITENSTEIN, Werner St.Galler-Ring 179 4054 Basel CH			
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

183
171

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 03/07198

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.)

FURET, Pascal
Rue du Riegersbourg 24
68800 Thann
FR

State (that is, country) of nationality:
FR

State (that is, country) of residence:
FR

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.)

JACOB, Sandra
Impasse des Lilas 3
68510 Rantzwiller
FR

State (that is, country) of nationality:
AU

State (that is, country) of residence:
FR

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.)

MANLEY, Paul William
Bruggweg 12
4144 Arlesheim
CH

State (that is, country) of nationality:
GB

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.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

184
1:22

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

The following person is ☒ agent ☐ common representative
and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.
☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) GRUBB, Phillip Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	Telephone No. +4161 324 11 11
	Facsimile No. +4161 322 75 32
	Teleprinter No.
	Agent's registration No. with the Office

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

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:
☒ the international application as originally filed
the description ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34
the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34
the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

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

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).

4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* 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 filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Sheet No. 4

International application No.
PCT/EP 03/07198

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 listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☒ other (specify): Request for detailed preliminary examination |

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



15.01.2004

GRUBB, Philip 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. | 6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | 7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) 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. | 8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. |

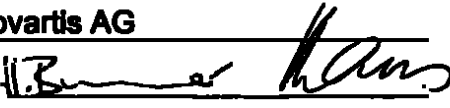
For International Bureau use only

Demand received from IPRA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 03/07198	For International Preliminary Examining Authority use only
Applicant's or agent's file reference 4 -32557A	Date stamp of the IPEA
Applicant Novartis AG et al.	
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES	
1. Preliminary examination fee	EUR 1530.-- P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EUR 129.-- H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1659.-- TOTAL
MODE OF PAYMENT	
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below) ☐ cheque ☐ postal money order ☐ bank draft	☐ cash ☐ revenue stamps ☐ coupons ☐ 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. ☒ (<i>This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit</i>) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2811 0031</u> Date: <u>15.01.04</u> Name: <u>Novartis AG</u> Signature: <u></u>

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

Applicant's or agent's file reference 4-32557A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/07198	International filing date (day/month/year) 04.07.2003	Priority date (day/month/year) 05.07.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/14		
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 6 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 1 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 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		
Date of submission of the demand 19.01.2004	Date of completion of this report 17.08.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Timmermans, M Telephone No. +49 89 2399-8940 	

188
176

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/07198**

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

1-70 as originally filed

Claims, Numbers

1-7, 11 (part), 12-14 as originally filed

8-10, 11 (part) received on 03.08.2004 with letter of 03.08.2004

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:

189
17x

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/07198**

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. 13

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 13 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	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-14
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12,14
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

190
128

Re Item III

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

1. Claim 13. relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

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

1. The following documents are relevant:

- D1: ZIMMERMANN J ET AL: 'Potent and selective inhibitors of the Abl-kinase: phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 2, 21 January 1997 (1997-01-21), pages 187-192, XP004135990 ISSN: 0960-894X
- D2: ZIMMERMANN J ET AL: 'Phenylamino-pyrimidine (PAP) - derivatives: a new class of potent and highly selective PDGF-receptor autophosphorylation inhibitors' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 6, no. 11, 4 June 1996 (1996-06-04), pages 1221-1226, XP004134858 ISSN: 0960-894X
- D3: EP-A-0 588 762 (CIBA GEIGY AG) 23 March 1994 (1994-03-23)
- D4: PAUL R ET AL: 'Preparation of substituted N-phenyl-4-aryl-2-pyrimidinamines as mediator release inhibitors' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 36, no. 19, 17 September 1993 (1993-09-17), pages 2716-2725, XP002134022 ISSN: 0022-2623
- D5: WO 95 09853 A (CIBA GEIGY AG ;ZIMMERMANN JUERG (CH)) 13 April 1995 (1995-04-13)

2. The novelty of the subject-matter of the present application is acknowledged. (Art. 33(2) PCT).

2.1 The compound originally claimed in claim 10 which lacked novelty has been removed from the current set of claims.

191
179

- 2.2 The compounds which are the object of the present application differ from the other compounds disclosed in D1 by the amide function attached to the phenyl ring. Nevertheless, document D1 discloses several phenylaminopyrimidine derivatives which are structurally close to the compounds of the present application: see D1, Table 1, Column A, examples No 17 and 24 or compound 1, page 189. All those compounds are usefull against leukemia. The same consideration applies to document D2: see D2, page 1223, Examples No 3 and 11.
- 2.3 The compounds of the present application differ from the ones disclosed in D3 by the nature of the groups $R^1 - R^2$, which are never alkylamino like in D3, from the ones disclosed in D4 by the nature of the phenyl subtitutents and from the ones disclosed in D5 by the substitution pattern of the pyridinyl ring.
3. The set of claims of the present application is considered as lacking an inventive step (Art. 33(3) PCT).
- 3.1 Documents D1 and D2, which are considered to represent the most relevant state of the art, disclose phenylaminopyrimidine derivatives usefull against leukemia from which the compounds of the present application differ only in the attachment of the amide function.
- 3.2 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the further provision of phenylaminopyrimidine derivatives usefull against leukemia.
- 3.3 Starting from the teaching of D1 or D2, it is considered that the compounds of the present application are the results of slight structure modifications (i.e. the inversion of an amide function), which come within the scope of the customary practice followed by the man skilled in the art of analog synthesis.
- 3.4 The subject-matter of the present application could only be regarded as inventive, if the compounds objects of the present application would present unexpected effects or properties in relation to those described in the state of the art. As far as no unexpected properties compared with the structurally closest compounds of D1 and D2 (e.g. D1, compound 1 and D2, compounds 4 and 9) were shown, the compounds of the present application do not meet the requirements of Article 33(3) EPC.

192
180

4. The industrial applicability of claims 1-12 and 14 is acknowledged (Art. 33(4) PCT).

4.1 For the assessment of the present claim 13 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

8. The compound of formula I according to claim 1 wherein

R₁ represents hydrogen;

R₂ represents 3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-(trifluoromethyl)phenyl;

R₄ represents methyl;

and a N-oxide or a pharmaceutically acceptable salt of such a compound.

9. A compound according to any one of claim 1 wherein

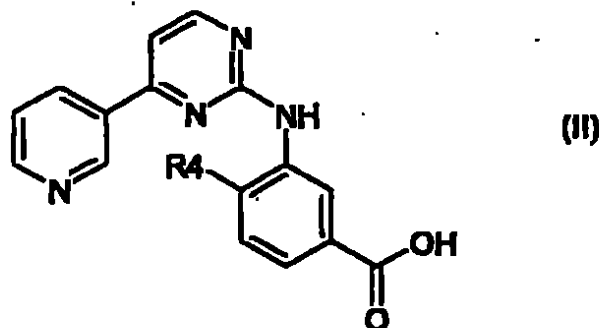
R₁ is hydrogen;

R₂ represents phenyl which is mono- or disubstituted by imidazo-lower alkoxy, lower alkyl amino, trifluoromethyl, hydroxy-lower alkyl amino, bis-(lower alkoxy lower alkyl) amino, lower alkyl piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, phenyl, pyridyl, imidazolyl which is unsubstituted or mono- or disubstituted by lower alkyl or N-lower alkyl carbamoyl;

R₄ is lower alkyl;

and a N-oxide or a pharmaceutically acceptable salt of such a compound.

10. A compound of formula



wherein R₄ is methyl.

11. A process for the synthesis of a compound of the formula

07.08.2004
4 -32557A
Thomas Gschwend

FFACT
PCT
EP03/07198

Corporate Intellectual Property				
PCT		10. Mai 2004		C
F/F	M/D	F/L	PS	Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

194
182

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

To:

GRUBB, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intell. Property
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year)	07.05.2004
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference 4-32557A	REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing
---	--

International application No. PCT/EP 03/07198	International filing date (day/month/year) 04.07.2003	Priority date (day/month/year) 05.07.2002
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/14

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 69.2 is: 05.11.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Timmermans, M Formalities officer (incl. extension of time limits) Siefert, A Telephone No. +49 89 2399-2469
--	---



195
183

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP 03/07198

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

1-70 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

6. Additional observations, if necessary:

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

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

196
184

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP 03/07198**

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 13

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 13 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	No 10, Yes 1-9, 11-14
Inventive step (IS)	Claims	No 1-14
Industrial applicability (IA)	Claims	Yes 1-12, 14

2. Citations and explanations

see separate sheet

197
135

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/07198

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

1. Claim 13. relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

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

1. The following documents are relevant:

- D1: ZIMMERMANN J ET AL: 'Potent and selective inhibitors of the Abl-kinase: phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 2, 21 January 1997 (1997-01-21), pages 187-192, XP004135990 ISSN: 0960-894X
- D2: ZIMMERMANN J ET AL: 'Phenylamino-pyrimidine (PAP) - derivatives: a new class of potent and highly selective PDGF-receptor autophosphorylation inhibitors' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 6, no. 11, 4 June 1996 (1996-06-04), pages 1221-1226, XP004134858 ISSN: 0960-894X
- D3: EP-A-0 588 762 (CIBA GEIGY AG) 23 March 1994 (1994-03-23)
- D4: PAUL R ET AL: 'Preparation of substituted N-phenyl-4-aryl-2-pyrimidinamines as mediator release inhibitors' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 36, no. 19, 17 September 1993 (1993-09-17), pages 2716-2725, XP002134022 ISSN: 0022-2623
- D5: WO 95 09853 A (CIBA GEIGY AG ;ZIMMERMANN JUERG (CH)) 13 April 1995 (1995-04-13)

2. The novelty of the subject-matter of the present application is not acknowledged. (Art. 33(2) PCT).

2.1 Document D1 discloses a compound (see D1, page 190, compound 33) which is

encompassed within the scope of claim 10 (wherein R⁴ is H). Claim 10 thus lacks novelty.

2.2 The compounds which are the object of the present application differ from the other compounds disclosed in D1 by the amide function attached to the phenyl ring. Nevertheless, document D1 discloses several phenylaminopyrimidine derivatives which are structurally close to the compounds of the present application: see D1, Table 1, Column A, examples No 17 and 24 or compound 1, page 189. All those compounds are usefull against leukemia.

The same consideration applies to document D2: see D2, page 1223, Examples No 3 and 11.

2.3 The compounds of the present application differ from the ones disclosed in D3 by the nature of the groups R¹ - R², which are never alkylamino like in D3, from the ones disclosed in D4 by the nature of the phenyl substituents and from the ones disclosed in D5 by the substitution pattern of the pyridinyl ring.

2.4 In view of the available prior art documents, at the exception of claim 10, the present set of claims appears to be novel.

3. The set of claims of the present application is considered as lacking an inventive step (Art. 33(3) PCT).

3.1 Documents D1 and D2, which are considered to represent the most relevant state of the art, disclose phenylaminopyrimidine derivatives usefull against leukemia from which the compounds of the present application differ only in the attachment of the amide function.

3.2 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the further provision of phenylaminopyrimidine derivatives usefull against leukemia.

3.3 Starting from the teaching of D1 or D2, it is considered that the compounds of the present application are the results of slight structure modifications (i.e. the inversion of an amide function), which come within the scope of the customary practice followed by the man skilled in the art of analog synthesis.

199
187

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/07198

3.4 The subject-matter of the present application could only be regarded as inventive, if the compounds objects of the present application would present unexpected effects or properties in relation to those described in the state of the art.

As far as no unexpected properties compared with the structurally closest compounds of D1 and D2 (e.g. D1, compound 1 and D2, compounds 4 and 9) were shown, the compounds of the present application do not meet the requirements of Article 33(3) EPC.

4. The industrial applicability of claims 1-12 and 14 is acknowledged (Art. 33(4) PCT).

4.1 For the assessment of the present claim 13 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

200
188



Europäisches Patentamt
D-80298 München

TELEFAX

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

Total pages: 3

August 3, 2004

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

International application No. PCT/EP 03/07198 – Our Case 4-32557A

Ladies and Gentlemen

Thank you for your written opinion under PCT Rule 66 dated May 7, 2004.

Enclosed please find amended retyped page 77 that is to replace page 77 now on file.
The amendment is also evident from the enclosed draft page 77 amended in hand writing.

The following amendment was made:
In claim 10 the R₄ meaning hydrogen was deleted.

Yours very truly
In the name of Novartis AG

Dr. Dirk Hillebrand
Professional Representative, GA No. 36671

Enclosures:

- Amended retyped replacement page 77 (1-fold, 3-fold with the confirmation copy)
- Draft page 77 containing the handwritten amendment

201
189

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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	()	()

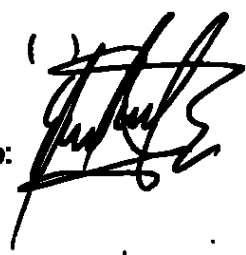
COMPLETA () INCOMPLETA ()

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 : 05001801 00000000

Folios: 20

Fecha (MM): 2005-01-12 16:43:47

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

190
202



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Número : 17398

Fecha : 16/04/1997

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

Pais : CH SUIZA

Ciudad : 3 BASILEA

Represent: S Sustituir : S Desistir : S

No. Radicación : 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

scncia	Codigo	Ctr	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE IGNACIO

Encontrados (1/1) registro(s)

Extracto Publicación
Febrero 203 y 204

107 107 31
107 107 31
107 107 31
107 107 31

205 191

2020
Bogotá D C

2768

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG

Oficio N° 21968

ASUNTO:

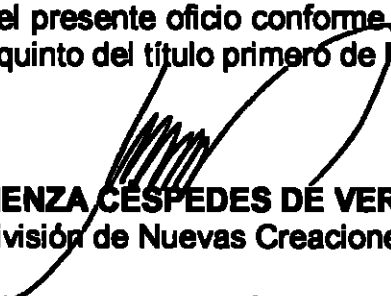
Radicación N°	05-1801
Solicitud internacional	PCT/EP2003/007198
Fecha inicio fase nacional	05/02/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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:

- El solicitante deberá anexar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional, folio 193, correspondiente a ésta solicitud. (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
28 ENE 2005

202044