



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-33812

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINAMIDA Y EL USO DE LOS MISMOS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 401/04 A61K31/506,
A61P35/06.

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

Abril 12-2005

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

27-04-2005

SOLICITUD DE:

1



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: 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O AP DERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

Folio 4

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/010724 Fecha 26 de septiembre de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/029038 A1 Fecha 8 de abril de 2004

6 **TÍTULO (54)** NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINAMIDA Y EL USO DE LOS MISMOS.

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 401/04

A61K31/506 ; A61P35/00.

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
REINO UNIDO

(32) Fecha
27 de septiembre de 2002

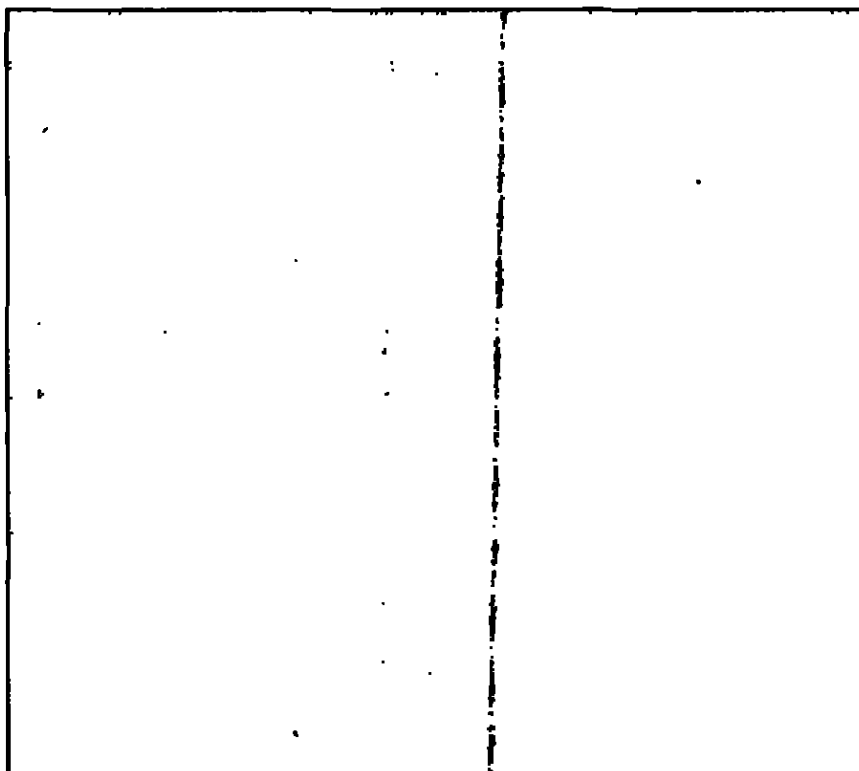
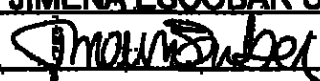
(31) Número de Solicitud
02225114.2

ver folio 123 NO

9 **Comprobante de pago N .** 05 - 21.343

Fecha 23 de marzo de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite 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 deposito 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 URIBEFIRMA: 

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

As. 2813/PCT

2813

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 21,343
FECHA : MARZO 23 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05033612 00000000 Folios: 121
Fecha (AMB): 2005-04-12 17:01:33
Tramite : 011-PT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2420 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-	37996365	23/03/2005	6,081,000.00

C O N C E P T O

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 “ **NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINAMIDA Y EL USO DE LOS MISMOS** ”.

Clase: C07D 401/04


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

ANEXOS

INVENTORES

1.)

MANLEY, Paul, William

(Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim, Suiza);

2.)

BREITENSTEIN, Werner

(St. Galler-Ring 179, CH-4054 Basilea, Suiza);

3.)

JACOB, Sandra

(3, impasse des Lilas, F-68510 Rantzwiller, Francia);

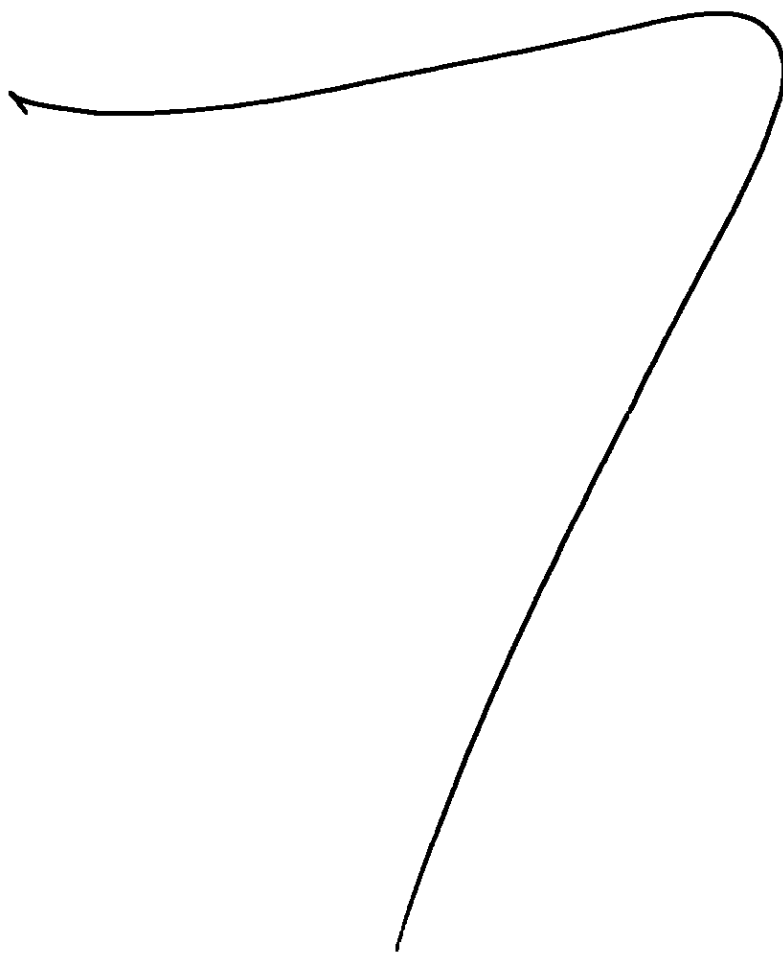
4.)

FURET, Pascal

(24, rue du Riegelsbourg, F-68800 Thann, Francia).

RESUMEN

La invención se refiere a nuevos derivados de N-(3-benzilaminofenil)-4-piridil-2-pirimidinamina sustituidos, procesos para la preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, el uso de los mismos opcionalmente en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos para la terapia de una enfermedad que responde a una inhibición de actividad de quinasa de proteína, especialmente una enfermedad neoplásica, y un método para el tratamiento de tal enfermedad.



NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINAMIDA Y EL USO DE LOS MISMOS

La invención se refiere a nuevos derivados de N-(3-benzoilaminofenil)-4-piridil-2-pirimidinamina sustituidos, procesos para la
 5 preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, el uso de los mismos opcionalmente en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos para la terapia de una enfermedad que responde a una inhibición de actividad de quinasa de proteína, especialmente una enfermedad neoplásica, y un método para el
 10 tratamiento de tal enfermedad.

Las quinasas de proteína (PKs) son enzimas que catalizan la fosforilación de serina específica, residuos de tirosina o treonina en proteínas celulares. Estas modificaciones post-traducibles de proteínas de
 15 sustrato actúan como interruptores moleculares que regulan la proliferación celular, activación y/o diferenciación. La actividad de PK excesiva o aberrante se ha observado en muchos estados de enfermedad incluyendo desordenes proliferativos malignos y benignos. En un número de casos, ha sido posible tratar enfermedades, tales como desordenes proliferativos, al hacer uso de inhibidores de PK *in vitro* e *in vivo*.

20 En vista de un gran número de inhibidores de quinasa de proteína y la multitud de otras enfermedades relacionadas con PK y proliferativas, existe una necesidad siempre existente de proporcionar nuevas clases de compuestos que son útiles como inhibidores PK y de esta manera en el tratamiento de estas enfermedades relacionadas con
 25 PK. Lo que se requiere son nuevas clases de compuestos inhibidores de

8
7

PK farmacéuticamente ventajosos.

El cromosoma de Filadelfia es una marca para leucemia mielógena crónica (CML) y lleva un gen híbrido que contiene exones con terminal N del gen bcr y la principal parte con terminal C (exones 2-11) del gen c-abl. El gen codifica ya sea una proteína quimérica de 190 kD, 210 kD, o 230 kD, dependiendo de cual de los tres puntos de interrupción alternativos en bcr se incluye. La parte Abl de la proteína Bcr-Abl contiene la quinasa de Abl-tirosina que se regula herméticamente en c-Abl tipo silvestre, pero activada constitutivamente en la proteína de fusión Bcr-Abl. Esta quinasa de tirosina desregulada interactúa con múltiples trayectorias de señalización celulares conduciendo a la información y proliferación desregulada de las células (Lugo *et al.*, Science 247, 1079 [1990]).

Bcr-Abl p210 se expresa en el 95% de pacientes con CML y en aproximadamente 33% de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (ALL). La expresión de la proteína p190kD más pequeña ocurre de manera más frecuente en ALL, pero raramente en CML, y se caracteriza clínicamente por monocitosis prominente. La proteína de fusión 230 kD se asocia con la leucemia neutrofílica crónica, rara, cuya progresión a crisis detonante es lenta. En CML de etapa avanzada y en ALL en particular, los clones frecuentemente emergen, en los cuales, el dominio de quinasa de la proteína Bcr-Abl se muta. Tales mutantes incluyen, por ejemplo, las transformaciones E225V y M351T (Shah *et al.*, Cancer Research 2, 117-225 [2002]).

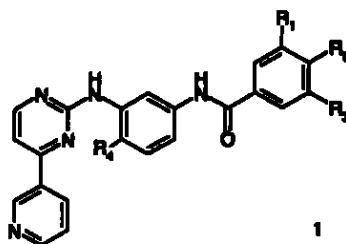
Los oncogenes *ras* mutantes se asocian frecuentemente con progresión de tumor. Las proteínas Ras se expresan de tres genes

9
8

diferentes, principalmente, Neuroblastoma (N)-*ras*, Harvey (Ha)-*ras* y Kirsten (K)-*ras*. K-*ras* se muta más frecuentemente en tumores sólidos, tales como cáncer de colón, pulmón y especialmente pancreático, y N-*ras* en tumores hematopoyéticos, predominantemente leucemia mielogéna aguda (Lyons *et al.*, Endocrine-Related Cancer 8, 219 [2001]). Ras se ha mostrado que regula varias trayectorias que contribuyen a la transformación celular, incluyendo, por ejemplo, trayectoria Raf/MEK al unir a una α y activar quinasa Ras.

Los derivados de N-(3-benzoilaminofenil)-4-piridil-2-pirimidinamina de la fórmula 1, descritos abajo en más detalle, muestran excelente inhibición de actividad de quinasa de proteína, especialmente inhibición de una o más quinasas de tirosina, tales como Bcr-Abl, Bcr-Abl mutante, Raf, las quinasas de tirosina receptoras PDGF-R, Flt3, VEGF-R, EGF-R y c-Kit, así como también combinaciones de dos o más de estos. En particular, los compuestos de la invención muestran alta potencia contra algunas de las formas mutantes de Bcr-Abl, que se han observado en pacientes resistentes al medicamento. En vista de estas actividades, los compuestos puede utilizarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con actividad especialmente aberrante o excesiva de tales tipos de quinasas, por ejemplo, para el tratamiento de casos particulares de leucemia y de tumores sólidos tales como cáncer de colón, de pulmón y pancreático.

La invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1,



5

en donde

R_1 representa hidrógeno y R_2 representa NR_5R_6 , o R_1 representa NR_5R_6 y R_2 representa hidrógeno;

R_3 representa alquilo inferior, fluoroalquilo, hidroxialquilo o carbamoilo;

10 R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y

R_5 y R_6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, aciloxi inferior-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxicarbonilo inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, alquilamino inferior-alquilo inferior,

15 di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior, N-alquilpiperidinilo inferior, N-alquilpirrolidinilo inferior, o acilo inferior o R_5R_6 juntos representan alquileno con cuatro, cinco o seis átomos de carbono, oxa-alquileno inferior con un átomo de oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono, o aza-alquileno inferior con un átomo de nitrógeno y tres o cuatro átomos de
20 carbono en donde el átomo de nitrógeno se sustituye o no se sustituye por alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior, y en donde alquileno inferior en cada caso puede ser parcial o totalmente insaturado y/o los átomos de carbono de alquileno inferior pueden sustituirse por alquilo inferior, hidroxi o alcoxi inferior;

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

Los términos generales utilizados en la presente anteriormente y a continuación, preferentemente tienen dentro del contexto de esta descripción los siguientes significados, al menos que se indique de otra manera.:

5 El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta y que incluye un máximo de 7, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, los radicales en cuestión siendo ya sea lineales o ramificados con ramificación única o múltiple.

10 En donde la forma plural se utiliza para compuestos, sales y lo similar, es decir, tomada para significar también un compuesto único, sal o lo similar.

Cualquier átomo de carbono asimétrico puede presentarse en la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-, preferentemente en la configuración (R)- o (S)-. Los compuestos de esta manera pueden estar presentes como
15 mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferentemente un enantiómero-diastereoisómero puro.

La invención también se refiere a posibles tautómeros de los compuestos de la fórmula 1.

Alquilo inferior es preferentemente alquilo con de e incluyendo
20 1 hasta e incluyendo 7, preferentemente de e incluyendo 1 a e incluyendo 4, y es lineal o ramificado; preferentemente, alquilo inferior es butilo, tales como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, propilo, tales como n-propilo o isopropilo, etilo o metilo. Preferentemente alquilo inferior es metilo, propilo o tert-butilo.

25 Acilo inferior es preferentemente formilo o alquilcarbonilo

inferior, en particular acetilo.

Hidroxialquilo es especialmente hidroxi-alquilo inferior, preferentemente hidroximetilo, 2-hidroxietilo o 2-hidroxi-2-propilo.

Fluoroalquilo es especialmente fluoro-alquilo inferior, 5 preferentemente trifluorometilo o pentafluoroetilo.

Halógeno es especialmente flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente, flúor, cloro o bromo.

Alcoxi inferior es especialmente metoxi, etoxi, isopropiloxi o tert-butiloxi.

10 Alcoxycarbonilo inferior es especialmente tert-butoxycarbonilo, iso-propoxycarbonilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo.

Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula 1.

Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición 15 ácida, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, de compuestos de la fórmula 1 con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido hidroclicórico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por 20 ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido octanónico, ácido decanónico, ácido dodecanónico, ácido glucólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azeláico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido 25 glutámico o ácido aspártico, ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido

metilmaléico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido eftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano o etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3- o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tal como ácido ascórbico.

10 Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente las sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres se emplean (donde sea aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas) y estas por lo tanto
15 son preferidas.

 En vista de la cercana relación entre los nuevos compuestos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden utilizarse como intermediarios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los nuevos compuestos, cualquier
20 referencia a los compuestos libres en la presente anteriormente y a continuación debe entenderse como refiriéndose también a las sales correspondientes, como apropiadas y expeditas.

 Los compuestos de la fórmula 1 y N-óxidos de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiables, como se describe en la
25 presente anteriormente y a continuación.

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de c-Abl, Bcr-Abl, Raf y actividad de quinasa de tirosina receptora VEGF pueden también demostrarse como sigue:

Prueba para la actividad contra quinasa de tirosina de proteína

5 c-Abl. La prueba se conduce como un ensayo de unión de filtro como sigue: El dominio de quinasa marcado con His de c-Abl se clona y expresa en el sistema de baculovirus/Sf9 como se describe por Bhat *et al.*, J. Biol. Chem. 272, 16170-5 (1997). Una proteína de 34 kD (quinasa c-Abl) se purifica por un procedimiento de dos etapas sobre una columna de quelato
10 metálico de cobalto seguida por una columna de intercambio de anión con una producción de 1-2 mg/L de células Sf9. La pureza de la quinasa c-Abl es >90%, según se juzga por SDS-PAGE después de coloración con azul Coomassie. El ensayo contiene: quinasa c-Abl (50 ng), 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 10 μM Na₃VO₄, 1 mM DTT y 0.06 μCi/ensayo [³³P]-
15 ATP (5 μM ATP) utilizando 30 μg/mL poli-Ala, Glu, Lys, Tyr-6:2:5:1 (Poly-AEKY, Sigma P1152) en la presencia de 1% DMSO, volumen total de 30 μL. Las reacciones se terminan al agregar 10 μL de 250 mM EDTA, y 30 μL de la mezcla de reacción se transfiere sobre membrana de Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, EUA) previamente remojada por 5 minutos
20 con metanol, enjuagada con agua, después remojada por 5 min dentro de 0.5% H₃PO₄ y montada en tubería al vacío con fuente de vacío desconectada. Después de manchar las muestras, el vacío se conecta y cada cavidad se enjuaga con 200 μL 05% H₃PO₄. Las membranas se remueven y enjuagan en un agitador con 0.5% H₃PO₄ (4 veces) y una vez
25 con etanol. Las membranas se cuentan después de secar a temperatura

ambiente, montar en estructura de 96 cavidades Packard TopCount, y la adición de 10 μ L/cavidad de Microscint TM (Packard).

Prueba para la actividad contra Bcr-Abl. La estirpe de célula progenitora, mieloide, de murino 32Dcl3 transfectada con el vector de expresión p210 Bcr-Abl pGDp210Bcr/Abl (32D-bcr/abl) se obtiene de J. Griffin (Dana Faber Cancer Institute, Boston, MA, EUA). Las células expresan la proteína de fusión Bcr-Abl con una quinasa Abl constitutivamente activa y factor de crecimiento proliferativo independiente. Las células se expanden en RPMI 1640 (AMIMED), 10% de suero de bovino fetal, 2 mM glutamina (Gibco) ("medio completo") y una reserva de trabajo se prepara al congelar alícuotas de 2×10^5 células por frasco en medio congelante (95% FCS, 5% DMSO (SIGMA)). Después de descongelar, las células se utilizan máximamente durante 10-12 pasajes para los experimentos.

Para ensayos celulares, los compuestos se disuelven en DMSO y diluyen con medio completo para producir una concentración inicial de 10 μ M seguida por la preparación de diluciones de 3 dobles en serie en medio completo. 200'000 células 32D-Bcr-Abl en 50 μ L de medio completo se siembran por cavidad en placas de cultivo de tejido de fondo redondo, de 96 cavidades. 50 μ L por cavidad de diluciones de 3 dobles en serie del compuesto prueba se agregan a las células por triplicado. Las células sin tratar se utilizan como control. El compuesto se incuba junto con las células por 90 min a 37°C, 5% CO₂, seguido por centrifugación de las placas de cultivo de tejido a 1300 rpm (centrífuga Beckman GPR) y el retiro de los sobrenadantes por aspiración cuidadosa teniendo cuidado de

no remover ninguna de las células en forma de bolitas. Las bolitas celulares se lisan por la adición de 150 μ L de regulador lisis (50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM cloruro de sodio, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1% NP-40, 2 mM orto-vanadato de sodio, 1 mM PMSF, 50 μ g/mL aprotinina y 80 μ g/mL leupeptina) y cualquiera utilizada inmediatamente para ELISA o almacenada congelada en las placas a -20°C hasta utilizarse. Las placas ELISA negras (placas negras Packard HTRF-96) se prprevisten durante la noche a 4°C con 50 ng/cavidad del dominio Ab 06-466 anti-abl-SH3 policlonal de conejo de Upstate en 50 μ L PBS. Después de enjuagar 3 veces con 200 μ L/cavidad PBS conteniendo 0.05% Tween 20 (PBST) y 0.5% TopBlock (Juro), sitios de unión de proteína residual se bloquean con 200 μ L/cavidad PBST, 3% TopBlock por 4 h a temperatura ambiente seguido por la incubación con 50 μ L de lisatos de células tratadas con compuesto o sin tratar (20 μ g de proteína total por cavidad) por 3-4 h a 4°C . Después de 3 enjuagues, 50 μ L/cavidad de anti-fosfotirosina Ab PY20(AP) marcada con fosfatasa alcalina (Zymed) diluida en 0.2 μ g/mL en regulador de bloqueo se agrega e incuba durante la noche (4°C). Para todas las etapas de incubación las placas se cubren con selladores de placa (Costar). Finalmente, las placas se enjuagan otras tres veces con regulador de enjuague y una vez con agua desionizada antes de la adición de 90 μ L/cavidad en el sustrato AP CDPStar RTU con Emerald II. Las placas, ahora selladas con selladores Packard TopSealTM-A, se incuban por 45 min a temperatura ambiente en la oscuridad y la luminiscencia se cuantifica al medir los conteos por segundo (CPS) con un Contador de Centelleo de Microplaca Top Count Packard (Top Count). La diferencia

entre la lectura ELISA (CPS) obtenida con los lisatos de las células 32D-Bcr/Abl sin tratar y la lectura para el ensayo anterior (todos los componentes, pero sin lisato celular) se calcula y toma como 100% reflejando la proteína Bcr-Abl constitutivamente fosforilada presente en estas células. La actividad del compuesto en la actividad de quinasa Bcr-Abl se expresa como por ciento de reducción de la fosforilación de Bcr-Abl. Los valores para IC₅₀ e IC₉₀ se determinan de las curvas de respuesta de dosis mediante extrapolación gráfica.

Prueba para actividad contra Bcr-Abl mutante: La actividad de compuestos en la actividad de quinasa Bcr-Abl mutante M351T se valora como se describe arriba, excepto que las células 32Dcl3 transfectadas con Bcr-Abl mutante en lugar de Bcr-Abl p210 se utilizan.

Ensayo de quinasa de proteína c-Raf-1: La proteína c-Raf-1 recombinante se obtiene por triple infección de las células Sf21 con baculovirus recombinante GST-c-Raf-1 junto con baculovirus recombinantes v-Src y v-Ras que se requieren para activar la producción de quinasa C-Raf-1 (Williams *et al.*, PNAS 1992; 89:2922-6). Ras activa (v-Ras) se requiere para reclutar c-Raf-1 a la membrana celular y v-Src para fosforilar c-Raf-1 para activarla completamente. Las células se siembran en 2.5x10⁷ células por plato de 150 mm y se dejan unir a un plato de 150 mm por 1 hr a RT. El medio (SF900II conteniendo 10% FBS) se aspira y baculovirus recombinante GST-c-Raf-1, v-Ras y v-Scr se agregan a MOI de 3.0, 2.5 y 2.5, respectivamente, en un volumen total de 4-5 mL.

Las células se incuban por 1 hr a RT y después 15 mL de medio se agrega. Las células infectadas se incuban por 48-72 hr a 27°C.

las células Sf21 infectadas se rascan y recolectan en un tubo de 50 mL y centrifugan por 10 min a 4°C a 1100 g en una centrífuga Sorvall. La bolita celular se enjuaga una vez con BS frío y lisa con 0.6 ml de regulador de lisis por 2.5×10^7 células. La lisis completa de células se logra después de 10 min en hielo con pipeta ocasional. Los lisatos celulares se centrifugan por 10 min a 4°C en 14,500 g en una centrífuga Sorvall con rotor SS-34 y el sobrenadante se transfiere a un tubo fresco y se almacena a -80°C. c-Raf-1 se purifica de lisatos celulares utilizando 100 µL de perlas de glutatona-sefarosa 4B empacadas equilibradas en PBS frío por 2.5×10^7 células. GST-c-Raf-1 se deja unir a las perlas a 4°C por 1 hr con agitación. GST-c-Raf-1 unido con perlas se transfiere a una columna. La columna se enjuaga una vez con regulador de lisis y dos veces con salina regulada Tris fría. El regulador de elusión frío se agrega y el flujo de columna se detiene para permitir la glutatona libre para interrumpir la interacción de GST-c-Raf-1 con perlas de sefarosa de glutatona. Las fracciones (1 mL) se recolectan en tubos pre-enfriados. Cada tubo contiene 10% glicerol (concentración final) para mantener la actividad de quinasa durante ciclos de congelación-descongelación. Las fracciones purificadas de proteína de quinasa GST-c-Raf-1 se almacenan a -80°C.

IκB se utiliza como sustrato para la quinasa c-Raf-1. IκB se expresa en bacterias como una proteína marcada con His BL21. La bacteria Lys que contiene el plásmido IκB se desarrollan en un OD600 a 0.6 en medio LB, después se induce para expresar IκB con IPTG (concentración final de 1 mM) por 3 hrs a 37°C y después las bacterias se lisan por sonicación (establecimiento límite de micropunta por 3 veces a 1

min en cada regulador de sonicación [50 mM Tris pH 8.0, 1 mM DTT, 1 mM EDTA] y centrifuga a 10,000 g por 15 min. El sobrenadante se mezcla con sulfato de amonio para dar una concentración final de 30%. Esta mezcla se agita por 15 min a 4 C después gira a 10,000 g por 15 min. La bolita se resuspende en regulador de unión (Novagen) que contiene 10 mM BSA. Esta solución se aplica a Ni-agarosa (Novagen) y enjuaga de acuerdo al manual Novagen. IκB se eluye de la columna utilizando regulador de elusión (0.4 M imidazola, 0.2 M NaCl, 8 mM Tris pH 7.9). Las fracciones que contienen proteína se dializan en 50 mM Tris pH 8.1 DTT. La actividad de la quinasa de proteína c-Raf-1 se ensaya en la presencia o ausencia de inhibidores, al medir la incorporación de ^{33}P de [^{33}P] ATP en IκB. El ensayo se lleva a cabo en placas de 96 cavidades a temperatura ambiente por 60 min. contiene (volumen total de 30 μL): quinasa c-Raf-1 (400 ng), 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM MnCl_2 , 10 μM Na_3VO_4 , 1 mM DTT y 0.3 μCi /ensayo [^{33}P]-ATP (10 μM ATP) utilizando 600 ng IκB en la presencia de 1% DMSO. Las reacciones se terminan al agregar 10 μL de 250 mM EDTA y 30 μL de la mezcla de reacción se transfieren a membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, EUA) previamente remojada por 5 min con metanol, enjuagada con agua, después remojada por 5 min con 0.5% H_3PO_4 y monta en tubería de vacío con fuente de vacío desconectada. Después de manchar todas las muestras, el vacío se conecta y cada cavidad se enjuaga con 200 μL 0.5% H_3PO_4 . Las membranas se remueven y enjuagan 4 x en un agitador con 0.5% H_3PO_4 (4 veces), una vez con etanol. Las membranas se cuentan después de secar a temperatura ambiente, montar en estructura de 96 cavidades Packard

TopCount, y la adición de 10 μ L/cavidad de Microscint TM (Packard).

Prueba de actividad contra VEGF-quinasa de tirosina receptora. La prueba se conduce utilizando Flt-1 VEGF-quinasa de tirosina receptora. El procedimiento detallado es como sigue: 30 μ L de solución de quinasa (10 ng del dominio de quinasa de Flt-1, Shibuya *et al.*, Oncogene 5, 519-24 [1990]) en 20 mM Tris•HCl pH 7.5, 3 mM de dicloruro de manganeso ($MnCl_2$), 3 mM de cloruro de magnesio ($MgCl_2$), 10 μ M de vanadato de sodio, 0.25 mg/mL de polietilenglicol (PEG) 20000, 1 mM ditiotreitól y 3 μ g/ μ L poli(Glu, Tyr) 4:1 (Sigma, Buchs, Suiza), 8 μ M [^{33}P]-ATP (0.2 μ Ci), 1% DMSO, y 0 a 100 μ M del compuesto a probarse se incuban juntos por 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se termina entonces por la adición de 10 μ L 0.25 M etilenodiaminatetraacetato (EDTA) pH 7. Utilizando un distribuidor de multicanal (LAB SYSTEMS, EUA), una alícuota de 20 μ L se aplica a una membrana Immobilon P PVDF (polivinil difluoruro) (Millipore, Bedford, EUA), a través de la tubería de filtro de microconcentración Gibco-BRL y se conecta a un vacío. Después de la eliminación completa del líquido, la membrana se enjuaga 4 veces sucesivamente en un baño que contiene 0.5% ácido fosfórico (H_3PO_4) y una vez con etanol, incuba por 10 minutos cada vez mientras se agita, después se monta en una Tubería TopCount Hewlett Packard y la radioactividad se mide después de la adición de 10 μ L Microscint® (líquido contador de β -centelleo). Los valores IC_{50} se determinan por análisis de regresión lineal de los porcentajes para la inhibición de cada compuesto en al menos cuatro concentraciones (como una regla 0.01, 0.1, 1.0 y 10 μ mol). Los valores IC_{50} que pueden encontrarse con compuestos de la

fórmula 1 están en el rango de 1 a 10'000 nM, preferentemente en el rango de 1 a 100 nM.

La inhibición de autofosforilación de receptor KDR inducida por VEGF puede confirmarse además con un experimento *in vitro* en células:

5 células CHO transfectadas, que expresan permanentemente receptor VEGF humano (KDR), se siembran en medio de cultivo completo con 10% de suero de bovino fetal (FCS) en placas de cultivo celular de 6 cavidades e incuban a 37°C bajo 5% CO₂ hasta que muestran aproximadamente 80% de confluencia. Los compuestos a probarse se diluyen entonces en medio de

10 cultivo (sin FCS, con 0.1% albúmina de suero de bovino) y agregan a las células. (Controles comprenden medio sin compuestos prueba). Después de dos horas de incubación a 37°C, VEGF recombinante se agrega, la concentración VEGF final es 20 ng/mL). Después de una incubación adicional de 5 minutos a 37°C, las células se enjuagan dos veces con PBS

15 frío (salina regulada por fosfato) e inmediatamente lisa en 100 µL de regulador de lisis por cavidad. Los lisatos se centrifugan entonces para remover los núcleos celulares, y las concentraciones de proteína de los sobrenadantes se determinan utilizando un ensayo de proteína comercial (BIORAD). Los lisatos pueden entonces ya sea utilizarse inmediatamente

20 o, si es necesario, almacenarse a -20°C.

Un ELISA sándwich se lleva a cabo para medir la fosforilación del receptor KDR: un anticuerpo monoclonal para KDR (por ejemplo, Mab 1495.12.14) se inmoviliza en placas ELISA negras (OptiPlate™ HTRF-96 de Packard). Las placas se enjuagan entonces y los sitios de unión de

25 proteína libre restantes se saturan con 1% BSA en PBS. Los lisatos

celulares (20 µg proteína por cavidad) se incuban entonces 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 enjuagan de nuevo y la unión del anticuerpo antifosfotirosina al receptor fosforilado capturado se demuestra entonces utilizando un
5 substrato AP luminescente (CDP-Star, listo para utilizar, con Emerald II, TROPIX). La luminescencia se mide en un Contador de Centelleo Microplaca Top Count Packard (Top Count). La diferencia entre la señal del control positivo (estimulada con VEGF) y aquella del control negativo
10 (no estimulada con VEGF) corresponde a fosforilación del receptor-KDR inducida por VEGF (=100 %). La actividad de las sustancias probadas se calcula como % de inhibición de fosforilación de receptor KDR inducida por VEGF, en donde la concentración de sustancia que induce la mitad de la inhibición máxima se define como ED50 (dosis efectiva para 50%
15 inhibición). Los compuestos de la fórmula 1 preferentemente muestran valores ED50 en el rango de 0.25 nM a 1000 nM, preferentemente 0.25 a 250 nM.

Un compuesto de la fórmula 1 o un óxido N del mismo inhibe a grados variables otras quinasas de tirosina incluidas en la transducción de
20 señal que se median por factores tróficos, por ejemplo, Raf, Bcr-Abl y quinasa Abl, Arg, quinasas de la familia Src, especialmente quinasa c-Src, Lck, y Fyn; también las quinasas de la familia EGF, por ejemplo, quinasa c-erbB2 (HER-2), quinasa c-erbB3, quinasa c-erbB4, quinasa receptora del factor de crecimiento similar a insulina (quinasa IGF-1), especialmente
25 miembros de la familia de quinasa de tirosina receptora PDGF, tal como

quinasa receptora PDGF, quinasa receptora CSF-1, quinasa receptora Kit y quinasa receptor VEGF; y también quinasas de serina/treonina, todas de las cuales juegan un papel en la regulación de crecimiento y transformación en células de mamífero, incluyendo células de humano.

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

 En la base de estos estudios, un compuesto de la fórmula 1 de acuerdo a la invención muestra la eficacia terapéutica especialmente
10 contra desordenes dependientes en la quinasa de proteína, especialmente enfermedades proliferativas.

 En la base de su eficacia como inhibidores de actividad de quinasa de tirosina receptora VEGF, los compuestos de la fórmula 1 principalmente inhiben el crecimiento de vasos sanguíneos y de esta
15 manera son, por efecto, efectivos contra un número de enfermedades asociadas con angiogénesis desreguladas, especialmente enfermedades causadas por neovascularización ocular, especialmente retinopatías, tal como retinopatía diabética o degeneración macula relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, tal como hemangioma, desordenes
20 proliferativas celular mesangial, tales como enfermedades renales agudas o crónicas, por ejemplo, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, microangiopatía trombótica, síndromes o rechazo de transplantes, o especialmente enfermedad renal inflamatoria, tales como glomerulonefritis, especialmente glomerulonefritis mesangioproliferativa, síndrome
25 hemolítico-urémico, enfermedades autoinmunes, diabetes, endometriosis,

asma crónico, y especialmente enfermedades neoplásicas (tumores sólidos, pero también leucemias y otros "tumores líquidos", especialmente aquellos que expresan c-kit, KDR, Flt-1 o Flt-3), tales como especialmente cáncer de mama, cáncer del colón, cáncer de pulmón (especialmente 5 cáncer de pulmón celular pequeño), cáncer de la próstata o sarcoma de Kaposi. Un compuesto de la fórmula 1 (o un óxido N del mismo) inhibe el crecimiento de tumores y es especialmente adecuado para prevenir la difusión metastática de tumores y el crecimiento de micrometastasis.

Un compuesto de la fórmula 1 puede administrarse solo o en 10 combinación con uno o más agentes terapéuticos, terapia de combinación posible tomando la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos clasificándose o dándose independientemente uno de otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más agentes 15 terapéuticos. Un compuesto de la fórmula 1 puede además administrarse especialmente para terapia de tumor, tal como terapia de leucemia, en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica, o una combinación de estas. La terapia a largo plazo es igualmente posible ya que es una terapia auxiliar en el contexto de otras 20 estrategias de tratamiento, como se describe arriba. Otros tratamientos posibles son terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o aún terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo.

Los agentes terapéuticos para posible combinación son 25 especialmente uno o más compuestos antiproliferativos, citoestáticos o

citotóxicos, por ejemplo, un agente quimioterapéutico o varios agentes seleccionados del grupo que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de biosíntesis de poliamina, un inhibidor de una quinasa de proteína, especialmente de una quinasa de proteína de serina/treonina, tal como quinasa de proteína C, o de una quinada de proteína de tirosina, tal como la quinasa de tirosina receptora EGF, por ejemplo, PKI166, la quinasa de tirosina receptora VEGF, por ejemplo, PTK787, o la quinasa de tirosina receptora PDGF, por ejemplo, ST1571, una citoquina, un regulador de crecimiento negativo, tal como TGF- β o IFN- β , un inhibidor de aromatasa, por ejemplo, letrozola o anastrozola, un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, tales como irinotecan, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, por ejemplo, paclitaxel, discodermolida o una epotilona, agentes de alquilación, antimetabolitos antineoplásicos, tales como gemcitabina o capecitabina, compuestos de platina, tales como carboplatina o cisplatina, compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, bisfosfonatos, por ejemplo, AREDIA® o ZOMETA®, y trastuzumab. Los agentes terapéuticos preferidos identificados por código nos., genérico o nombres comerciales pueden tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patentes Internacionales (por ejemplo, Publicaciones Mundiales IMS). El contenido correspondientes de las mismas se incorpora en la presente para referencia.

Un compuesto de acuerdo a la invención no solamente es para la administración (profiláctica y preferentemente terapéutica) de humanos,

sino que también para el tratamiento de otros animales de sangre caliente, por ejemplo, de animales comercialmente útiles, por ejemplo, roedores, tales como ratones, conejos o ratas, o conejillos de Indias. Tal compuesto también puede utilizarse como una referencia estándar en los sistemas de prueba descritos arriba para permitir una comparación con otros compuestos.

En general, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula 1 o un óxido N del mismo para la inhibición de actividad de quinasas de tirosina, ya sea *in vitro* o *in vivo*.

10 Con los grupos de compuestos preferidos de la fórmula y óxidos N de los mismos mencionados en la presente, las definiciones de sustituyentes de las definiciones generales mencionadas en la presente anteriormente pueden utilizarse razonablemente, por ejemplo, para reemplazar definiciones más generales con definiciones más específicas o
15 especialmente con definiciones caracterizadas como siendo preferidas.

En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula 1, en donde

en donde

R₁ representa hidrógeno y R₂ representa NR₅R₆, o R₁ representa NR₅R₆ y

20 R₂ representa hidrógeno;

R₃ representa alquilo inferior, fluoroalquilo, hidroxialquilo o carbamilo;

R₄ representa alquilo inferior; y

R₅ y R₆ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, aciloxi
25 inferior-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxicarbonilo inferior-

alquilo inferior, amino-alquilo inferior, alquilamino inferior-alquilo inferior, di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior, N-alquilpiperidinilo inferior, N-alquilpirrolidinilo inferior, o acilo inferior o R_5R_6 juntos representan alquileno con cuatro, cinco o seis átomos de carbono, oxa-alquileno inferior con un átomo de oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono, o aza-alquileno inferior con un átomo de nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en donde el átomo de nitrógeno se sustituye o no se sustituye por alquilo inferior, hidroxialquileno inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior, y en donde alquileno inferior en cada caso puede ser parcial o totalmente insaturado y/o los átomos de carbono de alquileno inferior pueden sustituirse por alquilo inferior, hidroxialquileno inferior o alcoxi inferior; y un óxido N o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

Más particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula 1,

en donde

R_1 representa hidrógeno y R_2 representa NR_5R_6 , o R_1 representa NR_5R_6 y R_2 representa hidrógeno;

R_3 representa trifluorometilo;

R_4 representa metilo; y

R_5 y R_6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquileno inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, aciloxi inferior-alquilo inferior, carboxialquileno inferior, alcóxicarbonilo inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, alquilamino inferior-alquilo inferior, di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior, N-alquilpiperidinilo inferior, N-alquilpirrolidinilo inferior, o acetilo o R_5R_6 juntos representan alquileno

con cuatro, cinco o seis átomos de carbono, oxa-alquileno inferior con un átomo de oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono, o aza-alquileno inferior con un átomo de nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en donde el átomo de nitrógeno se sustituye o no se sustituye por alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior, y en donde alquileno inferior en cada caso puede ser parcial o totalmente insaturado y/o los átomos de carbono de alquileno inferior pueden sustituirse por alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxi inferior; y un óxido N o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

10 Más particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula 1, en donde

en donde

R_1 representa hidrógeno y R_2 representa NR_5R_6 , o R_1 representa NR_5R_6 y R_2 representa hidrógeno;

15 R_3 representa trifluorometilo;

R_4 representa metilo; y

R_5 y R_6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, alquilamino inferior-alquilo inferior, di(alquilo inferior)aminoalquilo inferior, N-alquilpiperidinilo inferior, o acilo inferior o R_5R_6 juntos representan alquileno con cuatro o cinco átomos de carbono, oxa-alquileno inferior con un átomo de oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono, o aza-alquileno inferior con un átomo de nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en donde el átomo de nitrógeno se sustituye o no se sustituye por alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior, y en donde alquileno inferior en

20

25

cada caso puede ser parcial o totalmente insaturado y/o los átomos de carbono de alquileo inferior pueden sustituirse por alquilo inferior; y un óxido N o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

Los compuestos preferidos de la fórmula son en donde

- 5 R_1 representa hidrógeno y R_2 representa NR_5R_6 , o R_1 representa NR_5R_6 y R_2 representa hidrógeno;
 R_3 representa trifluorometilo;
 R_4 representa metilo; y
 R_5 y R_6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior, N-alquilpiperidinilo inferior, o acetilo inferior o R_5R_6 juntos representan alquileo con cuatro o cinco átomos de carbono, oxa-alquileo inferior con un átomo de oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono, o aza-alquileo inferior con un átomo de nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en donde el átomo de nitrógeno se sustituye o no se sustituye por alquilo inferior, y en donde
10 aza-alquileo inferior puede ser insaturado y/o los átomos de carbono de aza-alquileo inferior pueden sustituirse por alquilo inferior;
15 y un óxido N o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula 1, son

- 20 en donde
 R_1 representa hidrógeno y R_2 representa NR_5R_6 , o R_1 representa NR_5R_6 y R_2 representa hidrógeno;
 R_3 representa trifluorometilo;
 R_4 representa metilo; y
25 R_5 y R_6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo,

2-dimetilaminoetilo, 4-metil-1-piperidinilo, o acetilo, o NR_3R_6 juntos representan pirrolidino, piperidino, morfolino, N-metilpiperazino, 1H-imidazolilo, 1H-2-metilimidazolilo, 1H-4-metilimidazolilo o 1H-2,4-dimetilimidazolilo;

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

Los compuestos particularmente preferidos son los de los Ejemplos.

Especialmente, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula 1 o un óxido N o un tautómero posible del mismo o de una
10 sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de actividad de quinasa de proteína, en donde la enfermedad es una enfermedad neoplásica.

Más particularmente, la invención se refiere al uso de un
15 compuesto de la fórmula 1 o de un óxido N o un tautómero posible del mismo; o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de leucemia con respuestas a una inhibición de la actividad de quinasa de tirosina Raf y/o Abl.

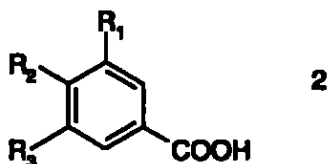
20 Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula 1 o de un óxido N o un tautómero posible del mismo o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto en el tratamiento de una enfermedad, que responde a una inhibición de actividad de quinasa de proteína.

25 Además, la invención proporciona un método para el

tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de actividad de quinasa de proteína, que comprende administrar un compuesto de la fórmula 1 o un óxido N o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los radicales y símbolos tienen los significados como se definen
5 arriba, en una cantidad efectiva contra dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiere tal tratamiento.

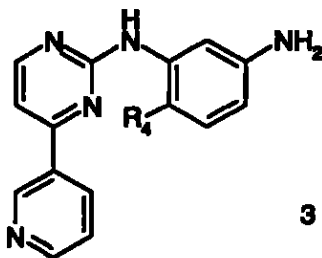
Un compuesto de la invención puede prepararse mediante procesos que, aunque no se aplican en la presente para los nuevos compuestos de la presente invención, se conocen per se, especialmente
10 un proceso caracterizado porque la síntesis de un compuesto de la fórmula 1 en donde los símbolos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definen para un compuesto de la fórmula 1, un ácido benzóico substituido de la fórmula 2.

15



en donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para un compuesto de la fórmula 1, o un derivado del mismo en donde el grupo carboxi $-COOH$ está en forma activa, se reacción con una 3-(4-(3-piridil)-2-pirimidamino)anilina de la fórmula 3
20

25



en donde R_4 es como se define para un compuesto de la fórmula 1, 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;

5 en donde los compuestos iniciales anteriores de la fórmula 2 y 3 también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protegida si es necesario y/o en la forma de sales, se proporciona un grupo formador de sal y la reacción en forma de sal es posible.

10 cualquier grupo protector en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula 1 se remueve;

y, si se desea, un compuesto obtenible de la fórmula 1 se convierte en otro compuesto de la fórmula 1 o un N óxido del mismo, un compuesto libre de la fórmula 1 se convierte en una sal, una sal obtenible de un compuesto de la fórmula 1 se convierte en el compuesto libre u otra sal, y/o una mezcla
15 de compuestos isoméricos de la fórmula 1 se separa en los isómeros individuales.

Un derivado del compuesto de la fórmula 2 en donde el grupo carboxi está en forma activa es especialmente un éster reactivo, un anhídrido reactivo o una amida cíclica reactiva.

20 Los ésteres reactivos del ácido de la fórmula 2 son especialmente ésteres insaturados en el átomo de carbono enlazador del radical de esterificación, por ejemplo, ésteres del tipo éster de vinilo, tales como ésteres de vinilo actuales (obtenibles, por ejemplo, por transesterificación de un éster correspondiente con acetato de vinilo;
25 método de éster de vinilo activado), ésteres de carbamoilvinilo (obtenible,

por ejemplo, por tratamiento del ácido correspondiente con un reactivo de isoxazolio; 1,2-oxazolio o método Woodward), o ésteres de 1-alcoxivinil inferior (obtenibles, por ejemplo, por tratamiento del ácido correspondiente con un alcoxiacetileno inferior; método de etoxiacetileno), o ésteres del tipo amidino, tales como ésteres de amidino N,N-disustituidos (obtenibles, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con una carbodiimida N,N'-disustituida adecuada, por ejemplo, N,N'-díciclohexilcarbodiimida; método de carbodiimida), o ésteres de amidino N,N-disustituido (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido correspondiente con una cianamida N,N-disustituida; método de cianamida), ésteres de arilo adecuados, especialmente ésteres de fenilo sustituidos de manera adecuada por sustituyentes que atraen electrón (obtenible, por ejemplo, mediante 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 o 4-fenildiazofenol, en la presencia de un agente de condensación, tal como N,N'-díciclohexil-carbodiimida; métodos de ésteres de arilo activo), ésteres de cianometilo (obtenibles, por ejemplo, por tratamiento del ácido correspondiente con cloroacetonitrilo en la presencia de una base; método de ésteres de cianometilo), ésteres tio, especialmente sustituidos o no sustituidos, por ejemplo, ésteres de feniltio, nitro-sustituidos, (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido correspondiente con tiofenoles sustituidos o no sustituidos, por ejemplo, nitro-sustituidos, *inter alia*, por el anhídrido o método de carbodiimida; método de ésteres de tilo activo), ésteres de amido o amino (obtenibles, por

ejemplo, mediante tratamiento del ácido correspondiente con un compuesto de N-hidroxi-amino o N-hidroxi-amido, por ejemplo, N-hidroxi-succinimida, N-hidroxi-piperidina, N-hidroxi-eftalimida o 1-hidroxi-benzotriazola, por ejemplo, por el anhídrido o método de carbodiimida; método de ésteres de N-hidroxi activos) o ésteres de sililo (que se obtienen, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con un agente de sililación, por ejemplo, disilazano de hexametilo, y reaccionan fácilmente con grupos hidroxilo pero no con grupos amino).

Los anhídridos del ácido de la fórmula 2 pueden ser simétricos o preferentemente anhídridos mezclados de ese ácido, por ejemplo, anhídridos con ácidos inorgánicos, tales como haluros ácidos, especialmente cloruros ácidos (obtenibles, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo o cloruro de oxalilo, método de cloruro ácido), azidas (obtenibles, por ejemplo, de un éster de ácido correspondiente a través de hidrazia y tratamiento de la misma con ácido nitroso; método de azida), anhídridos con semiderivados de ácido carbónico, tales como ésteres correspondientes, por ejemplo, semiésteres de alquilo inferior de ácido carbónico (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido correspondiente con halofórmico, tal como clorofórmico, ésteres de alquilo inferior ácido o con 1-alcoxycarbonil inferior-2-alcoxi inferior-1,2-dihidroquinolina, por ejemplo, 1-alcoxycarbonil inferior-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina; método de anhídridos de ácido O-alquilcarbónico mezclados), o anhídridos con ácido fosfórico, especialmente diclorinado, dihalogenado (obtenible, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido

correspondiente con oxiclорuro de fósforo, método de oxiclорuro de fósforo), o anhídridos con ácidos orgánicos, tales como anhídridos mezclados con ácidos carboxílicos orgánicos (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido correspondiente con un haluro de ácido

5 carboxílico de fenilalcano o alcano inferior, por ejemplo, cloruro de ácido fenilacético, cloruro de ácido piválico o cloruro de ácido trifluoroacético, método de anhídridos de ácido carboxílico), con ácidos sulfónicos orgánicos (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento de una sal, tal como sal de metal álcali, del ácido correspondiente, con un haluro de ácido

10 sulfónico orgánico adecuado, tal como alcano inferior o arilo, por ejemplo, cloruro de ácido metano- o p-tolueno-sulfónico; método de anhídridos de ácido sulfónico mezclado), o con ácidos fosfónicos orgánicos (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido correspondiente con un anhídrido fosfónico orgánico adecuado o cianuro fosfónico; método de

15 anhídridos de ácido fosfónico mezclado), y anhídridos simétricos (obtenibles, por ejemplo, mediante condensación del ácido correspondiente en la presencia de una carbodiimida o de 1-dietilaminopropina; método de anhídridos simétricos).

Las amidas cíclicas adecuadas son especialmente amidas con

20 diazaciclos de cinco miembros de carácter aromático, tales como amidas con imidazolas, por ejemplo imidazola (obtenible, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido correspondiente con N,N'-carbonildiimidazola; método de imidazola), o pirazolas, por ejemplo, 3,5-dimetil-pirazola (obtenible, por ejemplo, a manera de la hidracida ácida mediante

25 tratamiento con acetilacetona; método de pirazolida).

Los derivados del ácido de la fórmula 2 en donde el grupo carboxi está en forma activa, se forman preferentemente *in situ*. Por ejemplo, ésteres amidino N,N-disustituidos pueden formarse *in situ* al reaccionar una mezcla del ácido de la fórmula 2 y la amina de la fórmula 3
5 en la presencia de una carbodiimida N,N-disustituída adecuada, por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Los anhídridos mezclados reactivos del ácido de la fórmula 2 con un ácido fosfónico orgánico puede formarse *in situ* mediante la reacción con, por ejemplo, anhídrido propilfosfónico o dietilcianofosfonato en la presencia de base adecuada,
10 preferentemente una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina o dimetilaminopiridina.

La reacción puede llevarse a cabo en una manera conocida *per se*, las condiciones de reacción siendo dependientes especialmente del clima, y si de alguna manera, el grupo carboxi del ácido carboxílico de la
15 fórmula 2 se ha activado, usualmente en la presencia de un solvente adecuado o diluyente 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 carboxi que participa en la reacción está en la forma de un anhídrido, también puede ser un agente de enlace ácido, con enfriamiento
20 o calentamiento, por ejemplo, en un rango de temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente +150°C, especialmente aproximadamente de 0°C a +100°C, preferentemente de temperatura ambiente (aprox. +20°C) a +70°C, en un envase de reacción abierto o cerrado y/o en la atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno. Los
25 agentes de condensación son, por ejemplo, carbodiimidas, por ejemplo,

N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-díciclohexil- o N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, compuestos carbonilo adecuados, por ejemplo, carbonildiimidazola, o compuestos de 1,2-oxazolilo, por ejemplo, 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio 3'-sulfonato y 2-tert-butil-5-metil-isoxazolilo perclorato, o un compuesto de acilamino adecuado, por ejemplo, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina. Los agentes de condensación de unión ácido comunes son, por ejemplo, carbonatos de metal álcali o carbonatos de metal álcali o carbonatos de hidrógeno, por ejemplo, carbonato de potasio o sodio o carbonato de hidrógeno (comúnmente junto con un sulfato), o bases orgánicas, tales como piridina o trietilamina, comunes, o tri-alquilaminas inferiores estéricamente ocultas, por ejemplo, N,N-diisopropil-N-etil-amina.

En una variante preferida, el ácido carboxílico de la fórmula 2 se reacciona con una amina de la fórmula 3 en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, en la presencia de anhídrido propilfosfónico o dietilcianofosfanato y trietilamina, entre 1 y 48 horas a entre 0°C y aproximadamente 50°C, preferentemente a temperatura ambiente.

En uno o más otros grupos funcionales, por ejemplo, carboxi, hidroxilo o amino, son o necesitan protegerse en un compuesto de la fórmula 2 o 3, debido a que no deben tomar parte en la reacción, estos son tales grupos como se utilizan usualmente en la síntesis de amidas, en particular compuestos de péptido, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como también derivados de ácido nucleico y azúcares.

Los grupos protectores pueden estar presentes en precursores

y deben proteger los grupos funcionales concernientes contra reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se conducen fácilmente ellos mismos, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, para retiro, típicamente mediante solvolisis, reducción, fotolisis o también por actividad de enzima, por ejemplo, bajo condiciones análogas a condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede fácilmente establecer, que los grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas en la presente anteriormente o a continuación.

La protección de tales grupos funcionales por tales grupos protectores, los grupos protectores ellos mismos, y sus reacciones de retiro se describe por ejemplo en libros de referencia estándar para síntesis de péptido como se cita anteriormente, y en libros especiales en 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" (Methods of organic chemistry), Houben-Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 197, y en T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York.

En las etapas del proceso adicional, llevadas a cabo según se desee, los grupos funcionales de los compuestos iniciales que no deberían tomar parte en la reacción pueden estar presentes en forma no protegida o pueden protegerse por ejemplo, por uno o más de los grupos protectores

mencionados anteriormente bajo "grupos protectores". Los grupos protectores se remueven entonces total o parcialmente de acuerdo a uno de los métodos descritos en la presente.

Las sales de un compuesto de la fórmula 1 con un grupo formador de sal puede prepararse en una manera conocida per se. Las sales de adición ácidas de compuestos de la fórmula 1 pueden, de esta manera, obtenerse por el tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio de anión adecuado.

Las sales pueden usualmente convertirse en compuestos libres, por ejemplo, al tratar con agentes básicos adecuados, por ejemplo, con carbonatos de metal alcali, hidrogencarbonatos de metal alcali, o hidróxidos de metal alcali, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de diastereoisómeros, pueden separarse en sus isómeros correspondientes en una manera conocida per se por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas, por ejemplo, pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea en el nivel de un compuesto inicial o en un compuesto de la fórmula 1 por si mismo. Los enantiómeros pueden separarse a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo, por formación de sal con un ácido quirál puro de enantiómero, o por medio de cromatografía, por ejemplo, por HPLC, utilizando substratos cromatográficos con ligandos quirales.

En un compuesto de la fórmula 1 en donde un grupo hidrógeno R_1 o R_2 se une a un átomo de nitrógeno u oxígeno y debe convertirse en el compuesto respectivo en donde el hidrógeno se reemplaza por alquilo inferior, esto puede realizarse por reacción, por ejemplo, con un compuesto de alquilo inferior diazo, especialmente diazometano, en un solvente inerte, preferentemente en la presencia de un catalizador metálico noble, especialmente en forma dispersa, por ejemplo, cobre, o una sal metálica noble, por ejemplo, cloruro de cobre(I) o sulfato de cobre (II). También la reacción con alquilhalogenuros inferiores es posible, o con otro grupo saliente llevando alcanos inferiores, por ejemplo, alcoholes alquilo inferior esterificados por un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido alcanosulfónico inferior (opcionalmente substituido por halógeno, tal como flúor), un ácido sulfónico aromático, por ejemplo, ácido bencenosulfónico substituido o no substituido, los substituyentes preferentemente seleccionándose de alquilo inferior, tales como metilo, halógeno, tales como bromo y/o nitro, por ejemplo, esterificados por ácido metanosulfónico, o ácido sulfónico de p-tolueno. La alquilación tiene lugar bajo condiciones usuales para alquilación de amidas, especialmente en solución acuosa y/o en la presencia de solventes polares, típicamente alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, o etilenglicol, o solventes apróticos dipolares, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, en donde sea aplicable en la presencia de catalizadores básicos o ácidos, generalmente a temperaturas de aproximadamente 0°C a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción correspondiente, preferentemente entre 20°C y temperatura de reflujo, si es necesario bajo

presión incrementada, por ejemplo, en un tubo sellado, y/o bajo gas inerte, típicamente nitrógeno o argón.

Debe enfatizarse que las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo también pueden tener lugar en el nivel de intermedios apropiados.

Todos las etapas del proceso descritas en la presente pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, preferentemente bajo aquellos específicamente mencionados, en la ausencia de o usualmente en la presencia de solventes o diluyentes, preferentemente tales como inertes a los reactivos utilizados y capaces de disolver estos, en la ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes neutralizantes, por ejemplo, intercambiadores de ión, típicamente intercambiadores de catión, por ejemplo, en la forma H^+ , dependiendo del tipo de reacción y/o reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, en el rango de $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $190^{\circ}C$, preferentemente de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo, a -80 a $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, a -20 a $40^{\circ}C$ o en el punto de ebullición del solvente utilizado, bajo presión atmosférica o en un envase cerrado, en 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 iniciales y transitorios, si estos contienen grupos de auto-formación. Las sales pueden también estar presentes durante la reacción de tales compuestos, estipulando que la reacción por esto no se perturba.

Todas las etapas de reacción, mezclas isoméricas que ocurren

42
11

pueden separarse en sus isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla de isómeros, por ejemplo, racematos o mezclas diastereoméricas.

La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en las cuales uno inicia de un compuesto obtenible en cualquier etapa como un transitorio y lleva las etapas faltantes, o interrumpe el proceso en cualquier etapa, o forma un material inicial bajo las condiciones de reacción, o utiliza dicho material inicial en la forma de un derivado reactivo o sal, o produce un compuesto obtenible por medio del proceso de acuerdo a la invención y procesa el dicho compuesto *in situ*. En la modalidad preferida, uno inicia de aquellos materiales iniciales que conduzcan a los compuestos descritos anteriormente en la presente como se prefiera, particularmente como especialmente se prefiera, principalmente prefiera, y/o prefiera arriba.

En la modalidad preferida, un compuesto de la fórmula 1 se prepara de acuerdo a en analogía a los procesos y etapas del proceso definidas en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula 1, incluyendo sus sales, también son obtenibles en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el solvente utilizado para cristalización (presentes como solvatos).

La presente invención se refiere además a un método para el tratamiento de una enfermedad neoplástica que responde a una inhibición de una actividad de quinasa de proteína, que comprende administrar un compuesto de la fórmula 1 o un óxido N o una sal farmacéuticamente

42

aceptable del mismo, en donde los radicales y símbolos tienen los significados como se definen arriba para la fórmula 1, en una cantidad efectiva contra dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiere tal tratamiento.

5 En particular, la invención se refiere a un método para el tratamiento de leucemia que responde a una inhibición de la actividad de quinasa de tirosina Raf y/o Abl, que comprende administrar un compuesto de la fórmula 1 o un óxido N o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde los radicales y símbolos tienen los significados como se
10 definen arriba para la fórmula 1, en una cantidad efectiva contra dicha leucemia, a un animal de sangre caliente que requiere tal tratamiento.

 La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula 1 o un óxido N del mismo como ingrediente activo y que puede utilizarse especialmente en
15 el tratamiento de las enfermedades mencionadas al comienzo. Las composiciones para administración entérica, 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, especialmente humanos, son
20 especialmente preferidas. Las composiciones comprenden el ingrediente activo solo o, preferentemente, junto con un vehículo farmacéutica aceptable. La dosificación del ingrediente activo depende de la enfermedad a tratarse y de las especies, su edad, peso, y condición individual, los datos farmacocinéticos individuales, y el modo de
25 administración.

La presente invención se refiere especialmente a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula 1, un tautómero, un óxido N o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente
5 aceptable.

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para utilizarse en un método para la administración especialmente terapéutica o profiláctica del cuerpo animal o humano, a un proceso para la preparación de las mismas (especialmente en la forma de composiciones para el
10 tratamiento de tumores) y a un método para tratar enfermedades de tumor, especialmente aquellos mencionados anteriormente.

La invención se refiere también a procesos y al uso de los compuestos de la fórmula 1 u óxidos N de los mismos para la preparación de preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula
15 1 u óxido N de los mismos como componente activo (ingrediente activo).

En la modalidad preferida, una preparación farmacéutica es adecuada para la administración a un animal de sangre caliente, especialmente humanos o mamíferos comercialmente útiles que padecen de una enfermedad responsiva a una inhibición de la quinasa de tirosina
20 Abl, por ejemplo, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), y lo similar, y comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula 1 u óxidos N del mismo para la inhibición de una proteína de fusión Bcr-Abl, también inhibición de una proteína de fusión Bcr-Abl mutada tal como una Bcr-Abl E255K, E225V, F317L o M351T
25 mutada, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, sus grupos

formadores de sal se presentan, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una modalidad preferida, los compuestos de la fórmula 1 u óxidos N de los mismos, son útiles para el tratamiento de leucemias resistentes a tratamiento STI571. Los

5 compuestos de la fórmula 1 u óxidos N de los mismos son particularmente útiles para superar la resistencia hacia el tratamiento con STI571. Los pacientes con leucemias resistentes a tratamiento STI571 se han descrito en muchas publicaciones tales como Susan Brandford *et al.*, (Blood, 2002 Mayo 1; 99(9):3472-5), Christophe Barthe *et al.*, o Andreas Hochhaus *et*

10 *al.*, (Science, 2001 Sep 21; 293(5538):2163). Preferentemente, el término "resistente" significa que STI571 inhibe el dominio de quinasa Abl funcional respectivo con un IC₅₀ que es más alto que aquel del dominio de quinasa Abl humano nativo, es decir, más alto que aproximadamente 0.025 µM, preferentemente más alta que aproximadamente 0.15 µM, más

15 preferentemente más alta que aproximadamente 0.25 µM, más preferentemente más alto que aproximadamente 5 µM.

En otra modalidad preferida, una preparación farmacéutica es adecuada para la administración a un animal de sangre caliente, especialmente humanos o mamíferos comercialmente útiles que padecan

20 de una enfermedad responsiva a una inhibición de la quinasa Raf, por ejemplo, leucemia mielógena aguda, o un tumor sólido como tumor de colon, de pulmón, o pancreático, y comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula 1 u óxidos N del mismo para la inhibición de la quinasa Raf, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sus

25 grupos formadores de sal están presentes, junto con al menos un vehículo

#6
45

farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica para la administración profiláctica o especialmente terapéutica de enfermedades neoplásticas u otras proliferativas de un animal de sangre de caliente, especialmente un humano o un mamífero comercialmente útil que requiere tal tratamiento, especialmente que padece de tal enfermedad, que comprende como ingrediente activo en una cantidad que es profiláctica o especialmente activo de manera terapéutico contra dichas enfermedades, un nuevo compuesto de la fórmula 1 u óxidos N del mismo, se prefiere del mismo modo.

Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1% a aproximadamente 95% ingrediente activo, formas de administración de dosis única comprendiendo la modalidad preferida de aproximadamente 20% a aproximadamente 90% ingrediente activo y formas que no son de tipo de dosis única comprendiendo la modalidad preferida de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% ingrediente activo. Las formas de dosis única son, por ejemplo, tabletas revestidas y no revestidas, ampollitas, frascos, supositorios o cápsulas. Las formas de dosificación adicionales son, por ejemplo, pomadas, cremas, pasmas, espumas, tinturas, lápices labiales, gotas, rociadores, dispersiones, etc. Los ejemplos son cápsulas que contienen de aproximadamente 0.05 g a aproximadamente 1.0 g ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en una manera conocida per se, por ejemplo, por medio de mezclado convencional, granulación, revestimiento, disolución o procesos

de liofilización.

La preferencia se da al uso de soluciones del ingrediente activo, y también suspensiones o dispersiones, especialmente soluciones acuosas especialmente isotónicas, dispersiones o suspensiones que, por ejemplo, en el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un vehículo, por ejemplo, manitol, pueden hacerse antes de uso. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo, conservadores, estabilizadores, agentes humectantes y/o emulsificadores, solubilizadores, sales para regular presión osmótica y/o reguladores y se preparan en una manera conocida per se, por ejemplo, por medio de disolución convencional y procesos de liofilización. Dichas soluciones o suspensiones pueden comprender agentes que incrementan la viscosidad, típicamente carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextran, polivinilpirrolidona, o gelatina, o también solubilizadores, por ejemplo, Tween 80® [polioxietileno(20)sorbitan mono-oleato; marca comercial de ICI Americas, Inc, USA].

Las suspensiones en aceite comprenden como el componente de aceite los aceites vegetales, sintéticos o semi-sintéticos comunes para propósitos de inyección. A tal respecto, puede hacerse mención especial de ésteres de ácido graso líquidos que contienen como el componente ácido un ácido graso de cadena larga que tiene de 8 a 22, especialmente de 12 a 22, átomos de carbono, por ejemplo, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o ácidos

46
47

insaturados correspondientes, por ejemplo, ácido oleico, ácido eláidico, ácido erúcico, ácido brasídico o ácido linoléico, si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, β -caroteno o 3,5-di-tert-butil-4-hidroxitolueno. El componente de alcohol de estos ésteres de ácido graso tiene un máximo de 6 átomos de carbono y es un monovalente o polivalente, por ejemplo, un alcohol mono-, di- o trivalente, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, o pentanol o los isómeros de los mismos, pero especialmente glicol y glicerol. Como ésteres de ácido graso, por lo tanto, se mencionan los siguientes: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (trioleato de glicerol polioxietileno de Gattefossé, Paris), "Labrafil M 1944 CS" (glicéridos poliglucolizados insaturados preparados por alcoholisis de aceite de almendra apricot y consistiendo de glicéridos y éster de glicol polietileno; Gattefossé, Francia), "Labrasol" (glicéridos poliglicolizados saturados preparados por alcoholisis de TCM y consistiendo de glicéridos y éster de glicol polietileno; Gattefossé, Francia), y/o "Miglyol 812" (triglicérido de ácidos grados saturados de longitud de cadena C_8 a C_{12} de H&L AG, Alemania), pero especialmente aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendras, aceite de olivo, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de semilla de soya y más especialmente aceite de nuez.

La fabricación de preparaciones inyectables se lleva a cabo usualmente bajo condiciones estériles, como es el llenado, por ejemplo, en ampollitas o frascos, y el sellado de los recipientes.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral

pueden obtenerse, por ejemplo, al combinar el ingrediente activo con uno o más vehículos sólidos, si se desea granular una mezcla resultante, y procesar la mezcla o gránulos, si se desea o es necesario, por la inclusión de excipientes adicionales, para formar tabletas o núcleos de tableta.

5 Los vehículos adecuados son especialmente rellenos, tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato de tricalcio o fosfato de hidrógeno de calcio, y también aglutinantes, tales como almidones, por ejemplo, almidón de papa, arroz o trigo,
10 metilcelulosa, metilcelulosa de hidroxipropilo, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, desintegradores, tales como almidones arriba mencionados, también almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona degradada, ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio. Los excipientes adicionales son especialmente
15 acondiciones de flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talcom, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de calcio o magnesio, y/o glicol polietileno o derivados de los mismos.

 Los núcleos de tabletas pueden proporcionarse con revestimientos adecuados, opcionalmente entéricos a través del uso de,
20 inter alia, soluciones de azúcar concentradas que pueden comprender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, glicol polietileno y/u dióxido de titanio, o soluciones de revestimiento en solventes orgánicos adecuados o mezclas de solvente, o, para la preparación de revestimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como eftalato
25 de acetilcelulosa o eftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Los tintes o

pigmentos pueden agregarse a las tabletas o revestimientos de tableta, por ejemplo, para propósitos de identificación o para indicar dosis diferentes de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral
5 también incluyen cápsulas duras que consistente de gelatina, y cápsulas
selladas, suaves consistiendo de gelatina y un plastificador, tal como
glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente
activo en la forma de gránulos, por ejemplo, en mezcla con rellenos, tales
como almidón de maíz, aglutinantes y/o deslizantes, tales como estearato
10 de magnesio o talco, y opcionalmente estabilizadores. En cápsulas
suaves, el ingrediente activo se disuelve preferentemente o suspende en
excipientes líquidos adecuados, tales como ácidos grasos, aceite de
parafina, o glicoles polietileno líquidos o ésteres de ácido graso de glicol
de propileno o etileno, a los cuales los estabilizadores y detergentes, por
15 ejemplo, del tipo éster de ácido graso de sorbitan de polioxietileno,
también puede agregarse.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para
administración rectal son, por ejemplo, supositorios que consisten de una
combinación del ingrediente activo y una base supositoria. Las bases
20 supositorias adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos sintéticos o
naturales, hidrocarburos de parafina, glicoles polietileno, o alcoholes más
altos.

Para administración parenteral, las soluciones acuosas de un
ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo, de una sal
25 soluble en agua, o suspensiones de inyección acuosas que contienen

61
50

substancias que incrementan la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextran, y, si se desea, estabilizadores, son especialmente adecuados. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en la forma de un liofilizato y pueden hacerse en una solución antes de la administración parenteral por la adición de solventes adecuados.

Las soluciones tales como estas se utilizan, por ejemplo, para administración parenteral, y también pueden emplearse como soluciones de infusión.

10 Los conservadores preferidos son, por ejemplo, antioxidantes, tal como ácido ascórbico o microbicidas, tal como ácido sórbico o ácido benzóico.

La invención se refiere del mismo modo a un proceso o un método para el tratamiento de una de las condiciones patológicas mencionadas anteriormente, especialmente una enfermedad que responde a una inhibición de una quinasa tirosina, especialmente una enfermedad neoplástica correspondiente. Los compuestos de la fórmula 1 u óxidos N de los mismos pueden administrarse como tales o especialmente en la forma de composiciones farmacéuticas, profilácticamente o terapéuticamente, preferentemente en una cantidad efectiva contra dichas enfermedades, a un animal de sangre caliente, por ejemplo, un humano que requiere tal tratamiento. En el caso de un individuo que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, la dosis diaria administrada es de aproximadamente 0.05 g a aproximadamente 5 g, preferentemente de aproximadamente 0.25 g a aproximadamente 1.5 g, de un compuesto de la

presente invención.

La presente invención se refiere especialmente también al uso de un compuesto de la fórmula 1 u óxidos N del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, especialmente un compuesto de la fórmula 1 que se dice preferido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como tal o en la forma de una formulación farmacéutica con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración terapéutica y también profiláctica de una o más las enfermedades mencionadas anteriormente, preferentemente una enfermedad que responde a una inhibición de una quinasa de proteína, especialmente una enfermedad neoplásica, más especialmente leucemia que responde a una inhibición de la quinasa de tirosina Abl, o un tumor que responde a una inhibición de quinasa Raf.

La cantidad de dosis preferida, composición, y preparación de formulaciones farmacéuticas (medicinas) que están por utilizarse en cada caso, se describen arriba.

Nuevos materiales iniciales y/o intermedios, así como también procesos para la preparación de los mismos, son del mismo modo el sujeto de esta invención. En la modalidad preferida, tales materiales iniciales se utilizan y condiciones de reacción así seleccionadas para permitir los compuestos preferidos a obtenerse.

Los materiales iniciales de la fórmula 2 y 3 se conocen, comercialmente disponibles, o pueden sintetizarse en analogía a o de acuerdo a los métodos que se conocen en la materia.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin

50
52

limitar la invención en su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1

4-Dietilamino-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]aminofenil]-3-(trifluorometil)-benzamida

Una solución que contiene aproximadamente 50% de anhídrido fosfónico en N,N-dimetilformamida (Fluka, Buchs, Suiza, 1.14 mL, ~ 1.8 mmol) se agrega a una mezcla agitada de 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenoamida (277.3 mg, 1 mmol), ácido 4-dietilamino-3-(trifluorometil)-benzónico (261.3 mg, 1 mmol) y trietilamina (1.33 mL, 9.6 mmol) en 3 mL N,N-dimetilformamida. Después de agitar por 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla se trata con una solución acuosa saturada a la mitad de carbonato de hidrógeno de sodio y extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y el solvente se evapora bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, diclorometano eluyente/metanol. Las fracciones puras se combinan, evaporan y el residuo se cristaliza de acetona para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.96 (t, 6H); 2.23 (s, 3H); 3.02 (q, 4H); 7.23 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.51-7.54 (m, 1H), 7.66 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.21 (dd, 1H), 8.24 (m, 1H); 8.48 (dt, 1H), 8.52 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.0 (s, 1H); 9.28 (d, 1H); 10.34 (s, 1H).

Ejemplo 1.1: 4-Dietilamino-3-(trifluorometil)-benzonitrilo

Una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometil)-benzonitrilo

(Yonezawa *et al.*, Synthetic Communications (1996), 26, 1575-1578; 6.0 g, 24 mmol), dietilamina (8.3 mL, 80 mmol) y 25 mL N,N-dimetilacetamida se agita en un envase herméticamente cerrado por 16 horas a 135°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se trata con una solución acuosa saturada a la mitad de carbonato de hidrógeno de sodio y extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y el solvente se evapora bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, hexano eluyente/acetato de etilo para dar el compuesto principal como un aceite naranja.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.96 (t, 6H); 3.08 (q, 4H); 7.61 (d, 1H); 8.04 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H).

Ejemplo 1.2: Ácido 4-dietilamino-3-(trifluorometil)-benzóico

Una mezcla de 4-dietilamino-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (1.21 g, 5 mmol), 12 mL de ácido acético y 8 mL de ácido hidroclicórico nebuloso (37%) se agita por 20 horas a 95°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evapora hasta secarse bajo presión reducida. El residuo sólido se disuelve en una solución de carbonato de sodio acuosa saturada a la mitad, caliente y el pH se ajusta a ~5-6 por adición gota a gota de 2M ácido hidroclicórico. El precipitado formado se filtra, enjuaga con agua y seca *in vacuo* para producir un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.94 (t, 6H); 3.02 (q, 4H); 7.58 (d, 1H); 8.11-8.16 (m, 2H); 13.35 (br, 1H).

Ejemplo 2

N-[4-Metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-4-(1-pirrolidinil)-3-

55
54

(trifluorometil)-benzamida

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)-benzónico como materiales iniciales.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.91-1.96 (m, 4H); 2.22 (s, 3H); 3.38-3.46 (m, 4H); 7.06 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.50-7.54 (m, 1H); 8.05-8.07 (m, 2H); 8.24 (d, 1H); 8.48 (dt, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 8.97 (s, 1H); 9.28 (m, 1H); 10.08 (s, 1H).

Ejemplo 2.1: 4-(1-Pirrolidinil)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.1, utilizando 4-bromo-3-(trifluorometil)-benzonitrilo y pirrolidina (Fluka, Buchs, Suiza), con una temperatura de reacción de 95°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.90-1.96 (m, 4H); 3.39-3.47 (m, 4H); 7.03 (d, 1H); 7.75 (dd, 1H); 7.99 (d, 1H).

Ejemplo 2.2: Ácido 4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)-benzónico

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.2, utilizando 4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo. El producto crudo se cristaliza de cloruro de metileno/metanol.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.90-1.97 (m, 4H); 3.38-3.45 (m, 4H); 7.01 (d, 1H); 7.90 (dd, 1H); 8.10 (d, 1H); 12.65 (br, 1H).

Ejemplo 3

N-[4-Metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-4-(4-morfolinil)-3-

(trifluorometil)-benzamida

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 4-(4-morfolinil)-3-(trifluorometil)-benzónico como materiales iniciales.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.23 (s, 3H); 2.96 (m, 4H); 3.74 (m, 4H); 7.23 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.52 (ddd, 1H); 7.66 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.23-8.25 (m, 2H); 8.48 (dt, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.69 (dd, 1H); 8.99 (s, 1H); 9.28 (m, 1H); 10.34 (s, 1H).

Ejemplo 3.1: 4-(4-Morfolinil)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.1, utilizando 4-bromo-3-(trifluorometil)-benzonitrilo y morfolina (Fluka, Buchs, Suiza), con una temperatura de reacción de 95°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 3.00 (m, 4H); 3.72 (m, 4H); 7.60 (d, 1H); 8.09 (dd, 1H); 8.19 (d, 1H).

Ejemplo 3.2: Ácido 4-(4-morfolinil)-3-(trifluorometil)-benzónico

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.2, utilizando 4-(4-morfolinil)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.92-3.01 (m, 4H); 3.68-3.76 (m, 4H); 7.58 (d, 1H); 8.12-8.19 (m, 2H); 13.25 (br, 1H).

Ejemplo 4

N-[4-Metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-4-(1-piperidinil)-3-

(trifluorometil)-benzamida

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 4-(1-piperidinil)-3-(trifluorometil)-benzóico como materiales iniciales.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.51-1.70 (m, 6H); 2.23 (s, 3H); 2.89-2.95 (m, 4H); 7.22 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.52 (ddd, 1H); 7.57 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18-8.23 (m, 2H); 8.48 (dt, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 8.99 (s, 1H); 9.28 (d, 1H); 10.30 (s, 1H).

Ejemplo 4.1: 4-(1-Piperidinil)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo

- 10 El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.1, utilizando 4-bromo-3-(trifluorometil)-benzonitrilo y piperidina (Fluka, Buchs, Suiza), con una temperatura de reacción de 95°C.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.51-1.59 (m, 2H); 1.59-1.68 (m, 4H);
15 2.93-3.00 (m, 4H); 7.51 (d, 1H); 8.03 (dd, 1H); 8.14 (d, 1H).

Ejemplo 4.2: Ácido 4-(1-piperidinil)-3-(trifluorometil)-benzóico

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.2, utilizando 4-(1-piperidinil)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.51-1.59 (m, 2H); 1.59-1.69 (m, 4H); 2.89-2.97 (m, 4H); 7.49 (m, 1H); 8.10-8.15 (m, 2H); 13.19 (br, 1H).

Ejemplo 5

4-(4-Metil-1-piperazinil)-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]aminofenil]-3-(trifluorometil)-benzamida

- 25 El compuesto del título se prepara utilizando un método

análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 4-(4-metil-1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-benzóico como materiales iniciales.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.23 (s, 3H); 2.39-2.48 (br.s, 3H); 2.63-2.85 (br, 4H); 3.00-3.09 (br, m, 4H); 7.23 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.52 (ddd, 1H); 7.64 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.23-8.25 (m, 2H); 8.48 (dt, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.69 (dd, 1H); 9.0 (s, 1H); 9.28 (m, 1H); 10.35 (s, 1H).

Ejemplo 5.1: Ácido 4-(4-metil-1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-benzóico

Una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (Yonezawa *et al.*, Synthetic Communications (1996) 26, 1575-8; 2.47 g, 12 mmol), 1-metilpiperazina (Fluka, Buchs, Suiza, 5.33 mL, 48 mmol) y 15 mL N,N-dimetilacetamida se agita en un envase herméticamente cerrado por 14 horas a 95°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evapora hasta secarse bajo presión reducida y el residuo se trata con una solución acuosa saturada a la mitad de carbonato de sodio y extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan (Na₂SO₄) y el solvente se evapora bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, cloruro de metileno eluyente / metanol para dar 4-(4-metil-1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo como un aceite amarillo pálido. Una mezcla que consiste de 30 mL dioxano, 15 mL agua y 11.25 mL de 2M solución de hidróxido de sodio acuosa se agita por 16 horas a 95°C. Después de enfriar, la mezcla se evapora. El residuo resultante se trata con agua, el pH ajusta a ~5-6 con 1M ácido hidroclicórico y el solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se trata con metanol caliente, la sal insoluble se filtra y el filtrado

se evapora produciendo el compuesto del título crudo que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.28 (s, 3H); 2.50-2.58 (m, 4H); 2.94-3.02 (m, 4H); 7.52 (m, 1H); 8.11-8.17 (m, 2H); 13.19 (br, 1H).

5 Ejemplo 6

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

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 4-(1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzónico como materiales iniciales.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.25 (s, 3H); 7.12-7.15 (m, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.43-7.55 (m, 4H); 7.78 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.12 (br, 1H); 8.38-8.42 (m, 1H); 8.46-8.54 (m, 3H); 8.67-8.70 (m, 1H); 9.01 (s, 1H); 9.27-9.30 (m, 1H); 10.57 (br.s, 1H).

Ejemplo 6.1: 4-(1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.1, utilizando 4-cloro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (Lancaster Synthesis, GmbH) e imidazola (Fluka, Buchs, Suiza), con una temperatura de reacción de 110°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.13 (m, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.37 (dd, 1H); 8.57 (m, 1H).

Ejemplo 6.2: Ácido 4-(1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzónico

Una mezcla de 4-(1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (1.99 g, 8.4 mmol), 12 mL de ácido acético y 6 mL de 12M

ácido hidroclicórico (37%) se agita por 16 horas a 95°C. Después de enfriar la mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida. El residuo resultante se disuelve en agua y el pH se ajusta a ~5-6 por adición gota a gota de 1M solución de hidróxido de sodio. El precipitado se filtra,
5 enjuaga con agua y seca *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.13 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.31-8.39 (m, 2H); 13.84 (br, 1H).

Ejemplo 7

10 4-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]aminofenil]-3-(trifluorometil)-benzamida

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 4-(2-metil-1H-imidazol-
15 1-il)-3-(trifluorometil)-benzico como materiales iniciales.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.09 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 6.96 (d, 1H); 7.24-7.28 (m, 2H); 7.45 (d, 1H); 7.50-7.55 (m, 2H); 7.78 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.40 (m, 1H); 8.46-8.51 (m, 2H); 8.53 (d, 1H); 8.69 (dd, 1H); 9.03 (s, 1H); 9.30 (d, 1H); 10.59 (s, 1H).

20 Ejemplo 7.1: 4-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.1, utilizando 4-cloro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (Lancaster Synthesis GmbH) y 2-metil-imidazola (Fluka, Buchs, Suiza), con una temperatura de reacción de
25 145°C por 38 horas.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.06 (s, 3H); 6.95 (m, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.39 (dd, 1H); 8.58 (m, 1H).

Ejemplo 7.2: Ácido 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzóico

Una mezcla de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (1.01 g, 4 mmol), 6 mL de ácido acético y 3 mL de 12M ácido hidroclicórico (37%) se toma por 16 horas a 95°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evapora hasta secarse bajo presión reducida. El residuo resultante se evapora dos veces con tolueno, disuelve en agua y el pH se ajusta a ~5-6 por adición gota a gota de 1M solución de hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrae dos veces con n-butanol y la fase orgánica se evapora para producir el compuesto del título como un sólido beige.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.06 (s, 3H); 6.98 (d, 1H); 7.28 (br, 1H); 7.75 (m, 1H); 8.34-8.38 (m, 2H).

Ejemplo 8

4-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]aminofenil]-3-(trifluorometil)-benzamida

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzóico como materiales iniciales.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.19 (s, 3H); 2.25 (s, 3H), 7.16 (s, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.49-7.56 (m, 2H); 7.72-7.77 (m, 2H); 8.12 (br, 1H); 8.38 (br, d, 1H); 8.45-8.51 (m, 2H); 8.53 (d, 1H); 8.69 (dd, 1H); 9.01 (s, 1H); 9.29 (m, 1H); 10.55 (s, 1H).

Ejemplo 8.1: 4-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.1, utilizando 4-cloro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (Lancaster Synthesis GmbH) y 4(5)-metil-
5 imidazola (Fluka, Buchs, Suiza), con una temperatura de reacción de 145°C por 14 horas.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.17 (s, 3H); 7.16 (br.s, 1H); 7.76 (br.s, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.34 (dd, 1H); 8.53-8.57 (m, 1H).

Ejemplo 8.2: Ácido 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzóico

10 Una mezcla de 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (1.01 g, 4 mmol), 6 mL de ácido acético y 3 mL de 12M ácido hidrocórico (37%) se agita por 16 horas a 95°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evapora hasta secarse bajo presión reducida. El residuo resultante se evapora dos veces con tolueno, disuelve en agua y el
15 pH se ajusta a ~5-6 mediante adición gota a gota de 1M solución de hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y evapora para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.18 (s, 3H); 7.16 (br.s, 1H); 7.69-7.77 (m, 2H), 8.30-8.37 (m, 2H).

Ejemplo 9**4-(2,4-Dimetil-1H-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]aminofenil]-3-(trifluorometil)-benzamida**

25 El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-

piridinil]-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzóico como materiales iniciales.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.03 (s, 3H); 2.11 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 6.94 (s, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.49-7.755 (m, 2H); 7.74 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.38 (dd, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.49 (dt, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.69 (dd, 1H); 9.02 (s, 1H); 9.29 (d, 1H); 10.57 (s, 1H).

Ejemplo 9.1: 4-(2,4-Dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.1, utilizando 4-cloro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (Lancaster Synthesis GmbH) y 2,4-dimetilimidazola (Trans World Chemicals), con una temperatura de reacción de 145°C por 20 horas.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.01 (s, 3H); 2.09 (s, 3H); 6.93 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.36 (dd, 1H); 8.54 (d, 1H).

Ejemplo 9.2: Ácido 4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzóico

Una mezcla que consiste de 11 mL de dioxano, 5.5 mL de agua y 4.9 mL 2M solución de hidróxido de sodio acuosa se agrega a 4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (0.65 g, 2.45 mmol) y la mezcla de reacción se agita por 16 horas a 95°C. Después de enfriar la mezcla se evapora hasta secarse bajo presión reducida. El residuo resultante se trata con agua, el pH ajusta a ~5-6 con 2M ácido hidroclicórico y la fase acuosa se extrae dos veces con n-butanol. Los extractos orgánicos combinados se evaporan para producir el compuesto del título como un sólido.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.14 (s, 3H); 2.18 (s, 3H); 7.18 (br.s, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.31-8.44 (m, 2H).

Ejemplo 10

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

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzóico como materiales iniciales.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.26 (s, 3H); 7.19 (s, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.49-7.56 (m, 2H); 8.02 (br, 1H); 8.11 (br.s, 1H); 8.21 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.45-8.54 (m, 4H); 8.69 (dd, 1H); 9.01 (s, 1H); 9.30 (m, 1H); 10.50 (br.s, 1H).

Ejemplo 10.1: 3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.1, utilizando 3-fluoro-5-(trifluorometil)-benzonitrilo (Lancaster Synthesis GmbH) e imidazola (Fluka, Buchs, Suiza), con una temperatura de reacción de 110°C por 24 horas.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.17 (s, 1H); 8.03 (m, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.46 (br.s, 1H); 8.54 (d, 1H); 8.62 (m, 1H).

Ejemplo 10.2: Ácido 3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzóico

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el Ejemplo 6.2 utilizando 3-(1H-imidazol-1-il)-

5-(trifluorometil)-benzonitrilo.

¹H-NMR (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 11

3-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-

5-pirimidinil]amino]fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzóico como materiales iniciales.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.25 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 6.99 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.49-7.54 (m, 3H); 8.10-8.15 (m, 2H); 8.35 (m, 2H); 8.48 (dt, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.01 (s, 1H); 9.29 (m, 1H); 10.49 (s, 1H).

Ejemplo 11.1: 3-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.1, utilizando 3-fluoro-5-(trifluorometil)-benzonitrilo (Lancaster Synthesis GmbH) y 2-metil-imidazola (Fluka, Buchs, Suiza), con una temperatura de reacción de 145°C por 24 horas.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.36 (s, 3H); 6.97 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 8.26 (br.s, 1H); 8.41 (m, 1H); 8.46 (br.s, 1H).

Ejemplo 11.2: Ácido 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzóico

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el Ejemplo 9.2 utilizando 3-(2-metil-1H-

imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzonitrilo.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.33 (s, 3H); 6.97 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 8.10 (br, 1H); 8.15 (br, 1H); 8.22 (br, 1H).

Ejemplo 12

3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-

5-pirimidinil]amino]fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzóico como materiales iniciales.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.20 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 7.27 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.49-7.56 (m, 2H); 7.72 (s, 1H); 8.12 (br, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.39-8.55 (m, 4H); 8.68 (m, 1H); 9.01 (s, 1H); 9.31 (m, 1H); 10.48 (s, 1H).

Ejemplo 12.1: 3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.1, utilizando 3-fluoro-5-(trifluorometil)-benzonitrilo (Lancaster Synthesis GmbH) y 4(5)-metil-imidazola (Fluka, Buchs, Suiza), con una temperatura de reacción de 145°C por 24 horas.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.18 (s, 3H); 7.74 (m, 1H); 8.27 (br.s, 1H); 8.39 (br.s, 1H); 8.43 (d, 1H); 8.56 (br.s, 1H).

Ejemplo 12.2: Ácido 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzóico

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el Ejemplo 9.2 utilizando 3-(4-metil-1H-

imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzonitrilo.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.27 (s, 3H); 8.00 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.40 (m); 8.47 (br, 1H).

Ejemplo 13

N-[4-Metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]aminofenil]-3-(4-morfolinil)-5-

5 (trifluorometil)-benzamida

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 3-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)-benzónico como materiales iniciales.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.24 (s, 3H); 3.28-3.32 (m, 4H); 3.75-3.79 (m, 4H); 7.23 (d, 1H); 7.39 (br, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.65 (br., 1H); 7.73 (br, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.47 (dt, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 8.98 (s, 1H); 9.29 (m, 1H); 10.32 (s, 1H).

Ejemplo 13.1: 3-(4-Morfolinil)-5-(trifluorometil)-benzonitrilo

15 El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.1, utilizando 3-fluoro-5-(trifluorometil)-benzonitrilo (Lancaster Synthesis GmbH) y morfolina (Fluka, Buchs, Suiza), con una temperatura de reacción de 105°C por 14 horas.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 3.25-3.35 (m, 4H); 3.69-3.77 (m, 4H);
20 7.49 (br.s, 1H); 7.56 (br.s, 1H); 7.66 (br.s, 1H).

Ejemplo 13.2: Ácido 3-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)-benzónico

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el Ejemplo 7.2 utilizando 3-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)-benzonitrilo.

25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 3.20-3.28 (m, 4H); 3.69-3.77 (m, 4H);

68
67

7.21 (br.s, 1H); 7.33 (br.s, 1H); 7.43 (br.s, 1H).

Ejemplo 14

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

5 El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 3-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)-benzóico como materiales iniciales.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.24 (s, 6H); 2.46-2.50 (m, 4H); 3.30-3.36 (m, 4H); 7.24 (d, 1H); 7.37 (br.s, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.62 (br.s, 1H); 7.72 (br.s, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.47 (dt, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.70 (dd, 1H); 8.99 (s, 1H), 9.30 (d, 1H); 10.31 (s, 1H).

Ejemplo 14.1: 3-(4-Metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)-benzonitrilo

15 El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.1, utilizando 3-fluoro-5-(trifluorometil)-benzonitrilo (Lancaster Synthesis GmbH) y 1-metilpiperazina (Fluka, Buchs, Suiza).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.22 (s, 3H); 2.41-2.46 (m, 4H); 3.31-3.37 (m, 4H); 7.48 (br.s, 1H); 7.52 (br.s, 1H); 7.65 (br.s, 1H).

20 Ejemplo 14.2: Ácido 3-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)-benzóico

Una mezcla que consiste de 50 mL de dioxano, 25 mL de agua y 18.75 mL 2M solución de hidróxido de sodio acuosa se agrega a 3-(4-metil-1-piperazinil)-5-(trifluorometil)-benzonitrilo (2.69 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agita por 16 horas a 95°C. Después de enfriar, la 25 mezcla se evapora hasta secarse bajo presión reducida. El residuo

resultante se trata con agua, el pH ajusta a ~5-6 con 2M ácido hidroclicrico. El precipitado se filtra y el filtrado se extrae dos veces con n-butanol. Los extractos orgánicos combinados se evaporan para producir el compuesto del título como un sólido.

5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.41 (s, 3H); 2.69-2.76 (m, 4H); 3.37-3.42 (m, 4H); 7.45 (br.s, 1H); 7.55 (br.s, 1H), 7.70 (br.s, 1H).

Ejemplo 15

4-[[2-(Dimetilamino)etil]amino]metilamino]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil-3-(trifluorometil)-benzamida

10 El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]-3-(trifluorometil)-benzico como materiales iniciales.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.10 (s, 6H); 2.23 (s, 3H); 2.35 (m, 2H); 2.78 (s, 3H); 3.14 (m, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.59 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.16-8.23 (m, 2H); 8.48 (dt, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 8.99 (s, 1H); 9.28 (m, 1H); 10.28 (s, 1H).

Ejemplo 15.1: 4-[[2-(Dimetilamino)etil]metilamino-3-(trifluorometil)-benzonitrilo

20 El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1.1, utilizando 4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (Lancaster Synthesis GmbH) y N,N,N'-trimetil-1,2-etanodiamina (Fluka, Buchs, Suiza).

25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.09 (s, 6H); 2.38 (t, 2H); 2.86 (s, 3H); 3.24 (t, 2H); 7.45 (d, 1H); 7.94 (dd, 1H); 8.09 (d, 1H).

Ejemplo 15.2: Ácido 4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]-3-(trifluorometil)-benzóico

Una mezcla que consiste de 25 mL de dioxano, 12.5 mL de agua y 9.4 mL de 2M solución de hidróxido de sodio acuosa se agrega a
5 4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (1.35 g, 5 mmol) y la mezcla de reacción se agita por 16 horas a 95°C. Después de enfriar, la mezcla se evapora hasta secarse bajo presión reducida. El residuo resultante se trata con agua, el pH ajusta a ~5 con 1M ácido hidrocórico y la mezcla se evapora hasta secarse bajo presión reducida.
10 El residuo sólido se trata con metanol, la suspensión se filtra y el filtrado se evapora para producir el compuesto del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.57 (s, 6H); 2.76 (s, 3H); 2.96 (m, 2H); 3.38 (m, 2H); 7.62 (d, 1H); 8.11-8.16 (m, 2H).

Ejemplo 16

15 **4-[Metil-(1-metil-4-piperidinil)amino]-N-4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-3-(trifluorometil)-benzamida**

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 4-[metil(1-metil-4-piperidinil)amino]-5-(trifluorometil)-benzóico como materiales iniciales.
20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.46-1.47 (m, 2H); 1.62-1.68 (m, 2H); 1.79-1.88 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 2.23 (s, 3H); 2.64 (s, 3H); 2.73-2.80 (m, 2H); 2.87-2.97 (m, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.51 (ddd, 1H); 7.66 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.17-8.24 (m, 2H); 8.48 (dt, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 8.99 (s, 1H); 9.28 (m, 1H); 10.32 (s, 1H).
25

Ejemplo 16.1: Ácido 4-[metil-1-(metil-4-piperidinil)amino]-3-(trifluorometil)-benzónico

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 5.1, utilizando 4-cloro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (Lancaster Synthesis GmbH) y 1-metil-4-(metilamino)-piperidina (Aldrich, Buchs, Suiza). La hidrólisis subsecuente del nitrilo se lleva a cabo con hidróxido de sodio en una mezcla de dioxano y agua como se describe en el Ejemplo 5.1

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.77-1.86 (m, 4H), 2.54 (s, 3H); 2.63 (s, 3H); 2.65-2.74 (m); 3.13-3.23 (m); 7.63 (d, 1H); 8.12-8.17 (m, 2H).

Ejemplo 17

3-Etilamino-N-[1-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-5-(trifluorometil)-benzamida

El compuesto del título se prepara utilizando un método análogo como se describe en el ejemplo 1, utilizando 4-metil-N-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y ácido 3-etilamino-5-(trifluorometil)-benzónico como materiales iniciales.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.19 (t, 3H); 2.23 (s, 3H); 3.14 (m, 2H); 6.36 (t, 1H); 6.98 (br.s, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.32 (br.s, 1H); 7.37 (br.s, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.48 (dt, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.00 (s, 1H); 9.28 (m, 1H); 10.25 (s, 1H).

Ejemplo 17.1: éster metilo de ácido 3-etilamino-5-(trifluorometil)-benzónico

Una mezcla de éster metilo de ácido 3-amino-5-(trifluorometil)-benzónico (J. Med. Chem. (1996) 12, 299-303; 4.23 g, 19.3 mmol), carbonato de potasio (8.0 g, 57.9 mmol) y yodoetano (3.12 mL, 38.6 mmol)

en 20 mL N,N-dimetilformamida se agita a 65°C por 14 horas en un envase herméticamente cerrado. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora hasta secarse bajo presión reducida. El residuo se trata con agua y extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan (Na₂SO₄) y el solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, hexano eluyente/cloruro de metileno (1:1).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.18 (t, 3H); 3.10 (m, 1H); 3.85 (s, 1H); 6.48 (t, 1H); 7.02 (br, 1H); 7.29 (br.s, 1H); 7.37 (br, 1H).

10 **Ejemplo 17.2: Ácido 3-etilamino-5-(trifluorometil)-benzóico**

Una mezcla de éster metilo de ácido 3-etilamino-5-(trifluorometil)-benzóico (1.38 g, 5.6 mmol), 5.5 mL 1M solución de hidróxido de sodio acuosa en 12 mL etanol se agita por 4 horas a 70°C. Después de enfriar, la mezcla se evapora hasta secarse bajo presión reducida. El residuo resultante se disuelve en agua, el pH ajusta a 5 con 1M ácido hidroclicórico. El precipitado se filtra, enjuaga con agua y seca *in vacuo* para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.18 (t, 3H); 3.10 (m, 2H); 6.39 (m, 1H); 6.99 (br.s, 1H); 7.29 (br.s, 1H); 7.36 (br.s, 1H), 13.15 (br, 1H).

20 **Ejemplo 18**

3-Acetilamino-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil-5-(trifluorometil)-benzamida

Dietilcianofosfonato (Aldrich, Buchs, Suiza; 0.66 mL, 4.0 mmol) se agrega a una mezcla agitada de 4-metil-N-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina (554 mg, 2.0 mmol), ácido 3-acetilamino-5-(trifluorometil)-

benzónico (495 mg, 2.0 mmol) y trietilamina (1.12 mL, 8.0 mmol) en 10 mL N,N-dimetilformamida a 20°C bajo una atmósfera de argón. Después de agitar por 18 horas a 20°C, la mezcla se trata con solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio y extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan (MgSO₄), filtran y el solvente se evapora bajo presión reducida para proporcionar diclorometano eluyente/metanol/amoniaco acuoso. Las fracciones puras se combinan, el solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se cristaliza de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título como un sólido cristalino crema.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.10 (s, 3H); 2.23 (s, 3H); 7.22 (dd, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.45-7.50 (m, 1H); 7.51-7.54 (m, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.24 (dd, 1H); 8.28 (m, 1H); 8.49 (dt, 1H); 8.50 (dd, 1H); 8.68 (dd, 1H); 8.99 (s, 1H); 9.25 (d, 1H); 10.43 (dd, 1H).

Ejemplo 18.1: Ácido 3-Acetilamino-5-(trifluorometil)-benzónico

Una mezcla de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzónico (5.10 g, 20 mmol) y anhídrido acético (2.1 mL, 22 mmol) en 50 mL piridina se agita a 22°C por 14 horas. La mezcla se evapora entonces hasta secarse bajo presión reducida para dar un residuo que se trata con 2M ácido hidroclicórico y extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se enjuagan con agua, secan (MgSO₄) y el solvente se evapora bajo presión reducida para producir el producto crudo que se purifica por recristalización de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título como un sólido cristalino beige, m.p. 194-220°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.80 (d, 1H); 8.27 (d, 1H); 8.35 (d, 1H);

10.46 (s, 1H); 13.50 (br.s, 1H).

Ejemplo 18.2: Ácido 3-amino-5-(trifluorometil)-benzóico

Una solución de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzóico (Lancaster Synthesis GmbH; 11.75 g, 50 mmol) en etanol (300 mL) se hidrogena a presión atmosférica sobre níquel Raney (1 g) a 40°C. La cantidad calculada de hidrógeno se toma después de 8 horas. La mezcla se filtra entonces y el solvente se evapora bajo presión reducida para producir el producto crudo que se purifica por recristalización de dietiléter-hexano para dar el compuesto del título como un sólido cristalino beige, m.p. 134-139°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 5.86 (br.s, 2H); 7.02 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 13.11 (br.s, 1H).

Ejemplo 19

Cápsulas suaves

5000 cápsulas de gelatina suave, cada una comprendiendo como ingrediente activo 0.05 g de los compuestos de la fórmula 1 mencionados en los ejemplos precedentes, se preparan como sigue: 250 g de ingrediente activo pulverizado se suspende en 2L Lauroglykol® (laurato de glicol propileno, Gattefossé S.A, Saint Priest, Francia) y trituran en un pulverizador húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 µm. 0.419 g de porciones de la mezcla se introducen entonces en cápsulas de gelatina suave utilizando una máquina de llenado de cápsula.

Ejemplo 20

Datos farmacocinéticos

El compuesto de la fórmula 1 a probarse se formula para la administración a ratones OF1 hembra de IFACREDO, Francia, al disolver primero en N-metil-pirrolidona (NMP), y después al diluir con PEG3000 a una concentración final de 10% v/v NMP; 30% v/v PEG3000, produciendo una solución transparente del compuesto. Las concentraciones se ajustan para suministrar un volumen constante de 10 mL/kg de peso corporal. El compuesto se prepara inmediatamente antes de utilizarse. El compuesto formulado se administra peroralmente por calibración para proporcionar dosificaciones de 50 mg/kg. En los ratones en el punto de tiempo aleatorios (4 en cada tiempo) se anestesian con 3% isoflurano en oxígeno médico y muestras de sangre se obtienen por punción cardíaca en tubos heparinizados (ca. 30 IU/mL). Los animales se mueren subsecuentemente sin recuperarse de la anestesia. El plasma se prepara de la sangre mediante centrifugación (10,000 g, 5 min) y ya sea se analiza inmediatamente o almacena congelado a -70°C .

Las muestras de plasma (10-250 μL) son por ejemplo, inutilizadas con 5 μL de estándar interno, mezclado con 200 μL de 0.1 M NaOH y 500 μL de cloroformo en un tubo Eppendorf de 1.5 mL y agita vigorosamente por 10 minutos en un mezclador Eppendorf. Después, la mezcla se centrifuga (3 min a $10'000\times g$), la fase orgánica se transfiere a un segundo tubo Eppendorf y evapora hasta secarse en una centrífuga al vacío (Speedvac 5301). El residuo seco, por ejemplo, se disuelve en 250 μL de 10% v/v acetonitrilo en agua conteniendo 0.1% ácido fórmico. El análisis subsecuente se lleva a cabo, por ejemplo, por cromatografía líquida a alta presión/espectrometría de masa aleatoria (HPLC/MS-MS)

utilizando un sistema HPLC Agilent Serie 1100 (Agilent, Palo Alto, CA, EUA) con degasificador al vacío, bomba binaria, y compartimiento de columna termoestablecida combinado con un sistema de automuestra enfriado (HTS PAL, CTC Analytics, Zwigen, Suiza). La muestra (5-15 μL)

5 se inyecta, por ejemplo, sobre una columna Ultra Fenil (tamaño de partícula 3 μm , 50x1 mm; Restek, Bellefonte, EUA9 con una columna de guardia (4x2 mm) del mismo material (Phenomenex, Torrance, USA). Después de equilibrio, por ejemplo, con agua y un periodo de latencia de 1 min, la muestra se eluye, por ejemplo, mediante un gradiente lineal de 0-

10 100% acetonitrilo en agua conteniendo 0.2% v/v ácido fórmico durante un periodo de 11 min a una velocidad de flujo de 60 $\mu\text{L}/\text{min}$. La columna se prepara para la siguiente muestra, por ejemplo, al re-equilibrar por 3 min con 100% de agua a las condiciones iniciales. La separación se realiza, por ejemplo, en una columna a una temperatura de 40°C. El efluente de

15 columna se introduce, por ejemplo, directamente en la fuente de ión de un espectrómetro de masa cuadropolo de etapa triple (Quatro Ultima™, Micromass, Manchester, RU) controlada por software Masslynx™ 3.5 (Micromass, Manchester, RU) utilizando como técnica de ionización ionización de electrorocío de modo positivo (ESI+). El compuesto se

20 detecta por MS/MS después de la fragmentación de los iones de origen. El límite de cuantificación se determina en, por ejemplo, 0.002 nmol/L. Una curva de calibración se construye con cantidades conocidas de compuesto incluyendo una cantidad fija de estándar interno en plasma que se procesa como se describe arriba. La concentración de muestras desconocidas se

25 calcula de un diagrama de la proporción de área pico del ión hija

seleccionado del analito al producto de su estándar interno (ordenado) contra la concentración nominal (abscisa). El análisis de regresión se realiza utilizando software Quanlynx™, Masslynx™ 3.5 (Micromasa, Manchester, RU).

5 **Ejemplo 21**

Datos de inhibición in vitro

Los datos de inhibición *in vitro* enzimáticos (c-Abl, Bcr-Abl) se muestran en la tabla acompañante. Los valores de IC₅₀ (en nM) se expresan como un rango, con el cual las mediciones IC₅₀ individuales fallan. Los valores promedio correspondientes ($\pm$ SEM) para el compuesto conocido como STI571 son 170 ± 23 nM (c-Abl, IC₅₀; 23 determinaciones) y 198 ± 7 nM (Bcr-Abl, IC₅₀; 71 determinaciones).

15

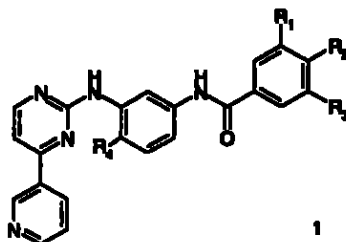
20

Ejemplo	c-Abl, IC ₅₀ (nM)	Bcr-Abl, IC ₅₀ (nM)
1	50-100	200-500
2	10-60	100-300
3	40-100	20-100
4	60-110	80-200
5	5-50	30-100
6	5-20	10-50
7	5-20	10-50
8	5-20	10-50
9	5-20	20-80
10	5-20	10-50
11	5-20	10-50
12	5-20	10-50
13	5-20	20-80
14	5-20	30-160
15	5-20	50-200
16	5-20	50-200
17	10-70	20-60
18		13

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula 1

5



1

en donde

R₁ representa hidrógeno y R₂ representa NR₅R₆, o R₁ representa NR₅R₆ y R₂ representa hidrógeno;

- 10 R₃ representa alquilo inferior, fluoroalquilo, hidroxialquilo o carbamilo;

R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y

R₅ y R₆ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, aciloxi inferior-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcocarbonilo inferior-alquilo inferior,

- 15 amino-alquilo inferior, alquilamino inferior-alquilo inferior, di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior, N-alquilpiperidinilo inferior, N-alquilpirrolidinilo inferior, o acilo inferior o R₅R₆ juntos representan alquileo con cuatro, cinco

o seis átomos de carbono, oxa-alquileo inferior con un átomo de oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono, o aza-alquileo inferior con un átomo de

- 20 nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en donde el átomo de nitrógeno se sustituye o no se sustituye por alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior o

alcoxi inferior-alquilo inferior, y en donde alquileo inferior en cada caso puede ser parcial o totalmente insaturado y/o los átomos de carbono de alquileo inferior pueden sustituirse por alquilo inferior, hidroxi o alcoxi

- 25 inferior;

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

2. Un compuesto de la fórmula 1, según la reivindicación 1, caracterizado porque

5 R_1 representa hidrógeno y R_2 representa NR_5R_6 , o R_1 representa NR_5R_6 y R_2 representa hidrógeno;

R_3 representa alquilo inferior, fluoroalquilo, hidroxialquilo o carbamoilo;

R_4 representa alquilo inferior; y

10 R_5 y R_6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, aciloxi inferior-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcóxicarbonilo inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, alquilamino inferior-alquilo inferior, di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior, N-alquilpiperidinilo inferior, N-alquilpirrolidinilo inferior, o acilo inferior o R_5R_6 juntos representan alquileno con cuatro, cinco o seis átomos de carbono, oxa-alquileno inferior con un átomo de oxígeno y
15 tres o cuatro átomos de carbono, o aza-alquileno inferior con un átomo de nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en donde el átomo de nitrógeno se sustituye o no se sustituye por alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior, y en donde alquileno inferior en cada caso puede ser parcial o totalmente insaturado y/o los átomos de carbono de
20 alquileno inferior pueden sustituirse por alquilo inferior, hidroxi o alcoxi inferior;

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

3. Un compuesto de la fórmula 1, según la reivindicación 1, caracterizado porque

25 R_1 representa hidrógeno y R_2 representa NR_5R_6 , o R_1 representa NR_5R_6 y R_2

80
79

representa hidrógeno;

R_3 representa trifluorometilo;

R_4 representa metilo; y

R_5 y R_6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior,
5 hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, aciloxi inferior-alquilo
inferior, carboxi-alquilo inferior, alcóxicarbonilo inferior-alquilo inferior,
amino-alquilo inferior, alquilamino inferior-alquilo inferior, di(alquilo
inferior)amino-alquilo inferior, N-alquilpiperidinilo inferior, N-alquilpirrolidinilo
inferior, o acetilo, o R_5R_6 juntos representan alquileno con cuatro, cinco o
10 seis átomos de carbono, oxa-alquileno inferior con un átomo de oxígeno y
tres o cuatro átomos de carbono, o aza-alquileno inferior con un átomo de
nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en donde el átomo de nitrógeno
se sustituye o no se sustituye por alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior o
alcoxi inferior-alquilo inferior, y en donde alquileno inferior en cada caso
15 puede ser parcial o totalmente insaturado y/o los átomos de carbono de
alquileno inferior pueden sustituirse por alquilo inferior, hidroxi o alcoxi
inferior;

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

4. Un compuesto de la fórmula 1, según la reivindicación 1,
20 caracterizado porque

R_1 representa hidrógeno y R_2 representa NR_5R_6 , o R_1 representa NR_5R_6 y R_2
representa hidrógeno;

R_3 representa trifluorometilo;

R_4 representa metilo; y

25 R_5 y R_6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior,

hidroxi-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, alquilamino inferior-alquilo inferior, di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior, N-alquilpiperidinilo inferior, o acilo inferior o R_5R_6 juntos representan alquileno con cuatro o cinco átomos de carbono, oxa-alquileno inferior con un átomo de oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono, o aza-alquileno inferior con un átomo de nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en donde el átomo de nitrógeno se sustituye o no se sustituye por alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior, y en donde alquileno inferior en cada caso puede ser parcial o totalmente insaturado y/o los átomos de carbono de alquileno inferior pueden sustituirse por alquilo inferior;

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

5. Un compuesto de la fórmula 1, según la reivindicación 1, caracterizado porque

R_1 representa hidrógeno y R_2 representa NR_5R_6 , o R_1 representa NR_5R_6 y R_2 representa hidrógeno;

R_3 representa trifluorometilo;

R_4 representa metilo; y

R_5 y R_6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior, N-alquilpiperidinilo inferior, o acetilo inferior o R_5R_6 juntos representan alquileno con cuatro o cinco átomos de carbono, oxa-alquileno inferior con un átomo de oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono, o aza-alquileno inferior con un átomo de nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en donde el átomo de nitrógeno se sustituye o no se sustituye por alquilo inferior, y en donde aza-alquileno inferior puede ser insaturado y/o los átomos de carbono de aza-alquileno inferior pueden

82
81

sustituirse por alquilo inferior;

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

6. Un compuesto de la fórmula 1, según la reivindicación 1, caracterizado porque

5 R_1 representa hidrógeno y R_2 representa NR_5R_6 , o R_1 representa NR_5R_6 y R_2 representa hidrógeno;

R_3 representa trifluorometilo;

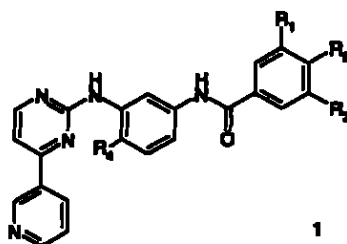
R_4 representa metilo; y

10 R_5 y R_6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, 2-dimetilaminoetilo, 4-metil-1-piperidinilo, o acétilo, o NR_5R_6 juntos representan pirrolidino, piperidino, morfolino, N-metilpiperazino, 1H-imidazolilo, 1H-2-metilimidazolilo, 1H-4-metilimidazolilo o 1H-2,4-dimetilimidazolilo;

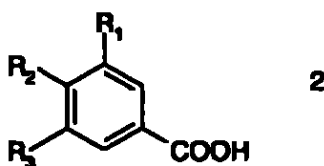
y un óxido N o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

7. Un proceso para la síntesis de un compuesto de la fórmula

15 1



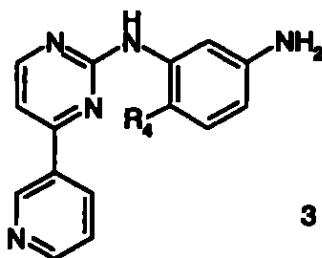
20 o un óxido N o una sal del mismo, en donde los símbolos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definen en la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula 2



25

en donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen para un compuesto de la fórmula 1, o un derivado del mismo en donde el grupo carboxi $-\text{COOH}$ está en forma activa, se reacción con una amina de la fórmula 3

5



3

en donde R_4 es como se define para un compuesto de la fórmula 1, 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 iniciales anteriores de la fórmula 2 y 3 también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protegida si es necesario y/o en la forma de sales, se proporciona un grupo formador de sal y la reacción en forma de sal es posible.

cualquier grupo protector en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula 1 se remueve;

y, si se desea, un compuesto obtenible de la fórmula 1 se convierte en otro compuesto de la fórmula 1 o un N óxido del mismo, un compuesto libre de la fórmula 1 se convierte en una sal, una sal obtenible de un compuesto de la fórmula 1 se convierte en el compuesto libre u otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos de la fórmula 1 se separa en los isómeros individuales.

25

8. Una composición farmacéutica que comprende un

ingrediente activo, un compuesto de la fórmula 1 de acuerdo a la reivindicación 1 o un óxido N o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 9. Uso de un compuesto de la fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o de un óxido N o un tautómero posible del mismo o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de actividad de quinasa de proteína.

10 10. El uso de un compuesto de la fórmula 1, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o de un óxido N o un tautómero posible del mismo o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto en el tratamiento de una enfermedad, que responde a una inhibición de actividad de quinasa de proteína.

15 11. Un método para el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de actividad de quinasa de proteína, que comprende administrar un compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 1 o un óxido N o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 12. Uso o método según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad neoplásica.

13. Uso o método según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque la enfermedad es una leucemia que responde a una inhibición de la actividad de quinasa de tirosina Raf y/o Abl.

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

PCT/EP 0 3 / 1 0 7 2 4	
International Application No.	
2 6 SEP 2003	2 6. 09. 03
International Filing Date	
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 4 -32700A	

Box No. I TITLE OF INVENTION Novel Pyrimidineamide Derivatives and the Use Thereof	
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.) 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	
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.) 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.) 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	
☐ 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, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

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

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

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

- ☒ EG Egypt

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.)

48
87

Supplemental Box

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

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

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

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) 27 September 2002 (27.09.02)	0222514.2	GB		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:				
☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box				
* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):				
ISA /				
Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):				
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)		
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				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			:

90
89

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) : 8 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 47 claims : 6 abstract : 1 drawings : 1 Sub-total number of sheets : 80 sequence listings : 1 tables related thereto : 1 (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 : 80 (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): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☒ original separate power of attorney : 1 3. ☐ original general power of attorney : 1 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 48171 : 2 5. ☐ statement explaining lack of signature : 1 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) : 1 7. ☐ translation of international application into (language): : 1 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 1 9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : 1 (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : 1 (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column : 1 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : 1 (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-quater) : 1 (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 1 11. ☐ other (specify): : 1
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 12.09.2003 GRUBB, Philip AV 36671 + 48171	

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2 6 SEP 2003 (2 6.09.03)
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 April 2004 (08.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/029038 A1

(51) International Patent Classification: C07D 401/04,
A61K 31/506, A61P 35/00

St. Galler-Ring 179, CH-4054 Basel (CH). JACOB, Sandra [AU/FR]; 3, impasse des Lilas, F-68510 Rantzwiller (FR). FURET, Pascal [FR/FR]; 24, rue du Riegelsbourg, F-68800 Thann (FR).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/010724 ✓

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

(22) International Filing Date:
26 September 2003 (26.09.2003) ✓

(25) Filing Language: English

(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, EG, 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.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0222514.2 ✓ 27 September 2002 (27.09.2002) ✓ GB ✓

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(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).

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

Published:
— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MANLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH). BREITENSTEIN, Werner [CH/CH];

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

(54) Title: NOVEL PYRIMIDINEAMIDE DERIVATIVES AND THE USE THEREOF

(57) Abstract: The invention relates to novel substituted N-(3-benzoylamino-phenyl)-4-pyridyl-2-pyrimidinamine derivatives, processes for the preparation thereof, 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, and a method for the treatment of such a disease.

WO 2004/029038 A1

PATENT COOPERATION TREATY

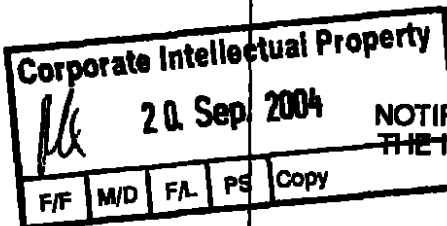
92
C91

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

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



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

17.09.2004

Applicant's or agent's file reference
4 -32700A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/10724

International filing date (day/month/year)
26.09.2003

Priority date (day/month/year)
27.09.2002

Applicant
NOVARTIS AG et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Ullrich, J
Tel. +49 89 2399-8048



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)99
92

Applicant's or agent's file reference 4 -32700A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/418)	
International application No. PCT/EP 03/10724	International filing date (day/month/year) 26.08.2003	Priority date (day/month/year) 27.08.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/04		
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 5 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 807 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of 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 65.2(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 27.03.2004	Date of completion of this report 17.08.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Boletti-Cremers, K Telephone No. +49 89 2399-8541 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REP RT**

International application No. **PCT/EP 03/10724**

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
1-47 as originally filed

Claims, Numbers
1-13 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 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:

93
94

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/10724**

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. 10-13

because:

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

2. Citations and explanations

see separate sheet

POINT III.

For the assessment of the presently worded claims 10 to 13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as industrially applicable claims to the use of a compound in medical treatment, but will 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 new medical treatment.

POINT V.

The following documents, quoted in the I.S.R., have been considered as relevant for the examination of the present application. Their numbering will be adhered to for the rest of the procedure.

- (1) WO-A-02 22597.
- (2) EP-A-0 564 409.
- (3) WO-A-02 93164.

1. Novelty.

- 1.1 Insofar as (1) and (2) disclose examples of compounds which do not fall within the scope of present claims, they are novel with respect to the contents of those documents.
- 1.2 Although (3) as filed on 16.05.2002 and published on 21.11.2002 and claiming priority rights on 16.05.2001 up to 18.07.2001, is not prior art according to the Chap II PCT proceedings, its content will not affect the novelty of the regional European proceedings to come, because (3) discloses different compounds as those on file. Whether the content of (3) is relevant for the examination of the inventive step of the claimed matter will only be investigated in the European regional phase and will essentially depend on the examination of validity of the priority rights claimed by present application.

2. Inventiveness.

In view of the fact that present pharmacological active compounds on file differ merely from

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/10724

97
96

those disclosed in (1) and (2) by the substitution of the benzamido entity (see the definitions of R_1 - R_3 of the claimed compounds 1) they are likely to possess the same pharmacological profile as those disclosed in (1) and (2).

The Applicant will therefore be invited to show in the regional proceedings, either by argumentation or technical evidence, that the claimed compounds on file possess any advantage or surprising feature when they are compared with those of (1) and (2) in order to enable the acknowledgment of the inventiveness of the application with respect to the contents of those documents.

3. Formal Points.

3.1 (1) and (2) (possibly also (3) in the regional proceedings to come) should be mentioned and briefly discussed in the description

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 -32700A	
International application No. PCT/EP 03/10724	International filing date (day/month/year) 28 September 2003 (28.09.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 27 September 2002 (27.09.02)	
Title of invention Novel Pyrimidineamide Derivatives and the Use Thereof			
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.) MANLEY, Paul William Bruggweg 12 4144 Arlesheim CH			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: CH	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

99
98

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 03/10724

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.)

BREITENSTEIN, Werner
St.Galler-Ring 179
4054 Basel
CH

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

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

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.)

FURET, Pascal
Rue du Riegelsbourg 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.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

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

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

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

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

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

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 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.

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): |

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



24.03.2004

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.

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.

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.

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.

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.

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 IPEA on:

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 -32700A	
International application No. PCT/EP 03/10724	International filing date (day/month/year) 26 September 2003 (26.09.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 27 September 2002 (27.09.02)	
Title of invention Novel Pyrimidineamide Derivatives and the Use Thereof			
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.) MANLEY, Paul William Bruggweg 12 4144 Ariesheim CH			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: CH	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

103
102

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 03/10724

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.)*

BREITENSTEIN, Werner
St.Galler-Ring 179
4054 Basel
CH

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

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

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

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.)*

FURET, Pascal
Rue du Riegelsbourg 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.)*

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

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

☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

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

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

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

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

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 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.

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): |

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



24.03.2004

GRUBB, Philipp AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

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

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

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

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

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.

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.

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 IPEA on:

18.03.2004 ✓
4 -32700A
Thomas Geschwend

OFFACT
PCT
EP03/10724

16. Jan. 2004

APPL M/D F/L P8 Copy

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

NOVARTIS AG
Attn. Grubb, Philip
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

Date of mailing
(day/month/year)

16/01/2004

Applicant's or agent's file reference

4 -32700A

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 03/10724

International filing date
(day/month/year)

26/09/2003

Applicant

NOVARTIS AG

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the international Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Chloe Pasturel

106

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the International search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 48.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -32700A	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 03/10724	International filing date (day/month/year) 26/09/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 27/09/2002
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 4 sheets.



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

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10724

109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 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 A61K A61P

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, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 22597 A (NOVARTIS) 21 March 2002 (2002-03-21) page 1 -page 12; claims	1,7-10
A	EP 0 564 409 A (CIBA-GEIGY) 6 October 1993 (1993-10-06) page 1 -page 3; claims	1,7-10
P,A	WO 02 93164 A (AXXIMA PHARMA.) 21 November 2002 (2002-11-21) claims	1-10

(2)

(3)

(4)

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 January 2004

Date of mailing of the international search report

16/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentian 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/10724

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 11 to 13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/10724

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0222597	A	21-03-2002	AU 1816702 A	26-03-2002
			BR 0113838 A	03-06-2003
			CA 2416274 A1	21-03-2002
			WO 0222597 A1	21-03-2002
			EP 1322634 A1	02-07-2003
EP 564409	A	06-10-1993	AT 188964 T	15-02-2000
			AU 3569493 A	07-10-1993
			BR 1100739 A3	06-06-2000
			CA 2093203 A1	04-10-1993
			CN 1077713 A ,B	27-10-1993
			CY 2229 A	18-04-2003
			CZ 9300560 A3	16-02-1994
			DE 59309931 D1	24-02-2000
			DK 564409 T3	19-06-2000
			EP 0564409 A1	06-10-1993
			ES 2142857 T3	01-05-2000
			FI 931458 A	04-10-1993
			GR 3032927 T3	31-07-2000
			HU 64050 A2	29-11-1993
			IL 105264 A	11-04-1999
			JP 2706682 B2	28-01-1998
			JP 6087834 A	29-03-1994
			KR 261366 B1	01-08-2000
			LU 90908 A9	30-04-2003
			MX 9301929 A1	29-07-1994
			NO 931283 A	04-10-1993
			NZ 247299 A	26-07-1995
			PT 564409 T	30-06-2000
			RU 2125992 C1	10-02-1999
			SG 43859 A1	14-11-1997
			SK 28093 A3	06-04-1994
			US 5521184 A	28-05-1996
			ZA 9302397 A	04-10-1993
WO 0293164	A	21-11-2002	WO 02093164 A2	21-11-2002
			US 2003176443 A1	18-09-2003

12.08.2004
4 -32700A
Thomas Gschwend

OFFACT
PCT
EP03/10724

Corporate Intellectual Property				
14. Mai 2004 112				
F/F	M/D	F/L	PS	Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

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

PCT

C

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing (day/month/year)		12.05.2004
Applicant's or agent's file reference 4 -32700A		REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing
International application No. PCT/EP 03/10724	International filing date (day/month/year) 26.09.2003	Priority date (day/month/year) 27.09.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401.04		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

- This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
- This opinion contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the opinion
 - ☐ Priority
 - ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application
- 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.
- The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 27.01.2005

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Boletti-Cremers, K Formalities officer (incl. extension of time limits) Hebert, W Telephone No. +49 89 2399-2152
--	---



WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP 03/10724**

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

1-47 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

6. Additional observations, if necessary:

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

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

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP 03/10724**

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 10-13

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 10-13 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	1-13 : yes
Inventive step (IS)	Claims	1-13 : no
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9 : yes

2. Citations and explanations

see separate sheet

POINT III.

For the assessment of the presently worded claims 10 to 13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as industrially applicable claims to the use of a compound in medical treatment, but will 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 new medical treatment.

POINT V.

The following documents, quoted in the I.S.R., have been considered as relevant for the examination of the present application. Their numbering will be adhered to for the rest of the procedure.

- (1) WO-A-02 22597.
- (2) EP-A-0 564 409.
- (3) WO-A-02 93164.

1. Novelty.

1.1 Insofar as (1) and (2) disclose examples of compounds which do not fall within the scope of present claims, they are novel with respect to the contents of those documents.

1.2 Although (3) as filed on 16.05.2002 and published on 21.11.2002 and claiming priority rights on 16.05.2001 up to 18.07.2001, is not prior art according to the Chap II PCT proceedings, its content will not affect the novelty of the regional European proceedings to come, because (3) discloses different compounds as those on file.

Whether the content of (3) is relevant for the examination of the inventive step of the claimed matter will only be investigated in the European regional phase and will essentially depend on the examination of validity of the priority rights claimed by present application.

2. Inventiveness.

In view of the fact that present pharmacological active compounds on file differ merely from those disclosed in (1) and (2) by the substitution of the benzamido entity (see the definitions of R_1 - R_3 of the claimed compounds 1) they are likely to possess the same pharmacological profile as those disclosed in (1) and (2).

The Applicant is therefore invited to show either by argumentation or technical evidence, that the claimed compounds on file possess any advantage or surprising feature when they are compared with those of (1) and (2) in order to enable the acknowledgment of the inventiveness of the application with respect to the contents of those documents.

3. Formal Points.

3.1 (1) and (2) (possibly also (3) in the regional proceedings to come) should be mentioned and briefly discussed in the description

3.2 The description should be adapted to any new reformulation of the claims drafted by the Applicant in response to this communication.

In doing so, the requirements of Art 34 (2) (b), last sentence PCT should be borne in mind.

The IPEA would also appreciate that the Applicant names the descriptive support for any amendment to come and adds the hand written amendments to the amendments he will make in response to this communication.

19.08.2004
4 -32700A
Thomas Gachwend

OFFACT
PCT
EP03/10724

TREATY

Corporate Intellectual Property				
21. April 2004				
F/F	M/D	F/L	PS	Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

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

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Applicant's or agent's file reference 4 -32700A		Date of mailing (day/month/year) 19/04/2004
REPLY DUE within 2 / 00 months/days from the above date of mailing		
International application No. PCT/EP03/10724	International filing date (day/month/year) 26/09/2003	Priority date (day/month/year) 27/09/2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/04		
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 66.4btr.
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: 27/01/2005

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer Examiner Formalities officer (incl. extension of time limits) Tel. (+49-89) 2399 2828
---	--

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet) (march 2002)



I. Basis of the opinion

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

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

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

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

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

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



Europäisches Patentamt
D-80298 München

TELEFAX

From: +41 61 322 75 32

To: 004989 2399 4465

Total pages: 1

April 23, 2004

Your Ref:

Our Ref:

NI CIP

International application No. PCT/EP03/10724 – Our Case 4-32700A

Ladies and Gentlemen

Thank you for your Written Opinion under PCT Rule 66 dated April 19, 2004.

We herewith request detailed substantive examination of the present application. We further kindly ask you to draw up a second written opinion in order to give us the opportunity to respond thereto before establishment of the preliminary examination report.

Yours very truly
In the name of Novartis AG

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'V. Buss'.

Dr. Volker Buss
Professional Representative, GA No. 36671

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03033012 00000000 Folios: 121
Fecha (ADB): 2005-04-12 17:01:33
Trámite : 011 PET-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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: *Gaudia M Nueva*

Fecha:



121

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 - 33812

Fecha: 27 de abril de 2005

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del
libro de Protocolo N° 311, obra el poder
N° 17.398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTISSA) (NOVARTIS INC.)
domiciliado(a) en Basilea - Suiza
al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE.
Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir SI.

Revisado 202027.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Folio 122

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG

Oficio N° 12759

ASUNTO:	Radicación N°	05-33812
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/010724
	Fecha inicio fase nacional	27/04/2005
	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:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- Debe aclarar el número de la prioridad invocada por cuanto difiere de la citada en la publicación internacional.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha, 11 de Mayo 2005 Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

202027

Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia