



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06.27687

54 TÍTULO

DERIVADOS DE 2,4-DI-(HETERO)-ARIL-AMINO-PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES
DE ZAP-70 Y/O SYK

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

(07)405/12, 234/43, 405/14, 413/14,
417/14, + 03/12, A61K 31/506, A61P 37/06, 37/02

71 SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74 APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22 BOGOTÁ, D. C.,

Marzo 21-2006

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL = 16-04-2006

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-4002 Basilea,
Suiza

Nacionalidad o Domicilio Basilea, Suiza

Lugar de Constitución Suiza

Teléfono 41613241111 Fax 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

CC ☐

NIT ☐

CE ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección Cra 11A No 94-76 (Of 305)

Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889

E-mail tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

CC ☒

NIT ☐

CE ☐

Otro ☐

Número 39 779 452T P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre **VER ANEXOS**

Dirección

Nacionalidad o domicilio

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2004/010348

Fecha 15 de septiembre de 2004

Publicación Internacional No WO 2005/026158-A1

Fecha 24 de marzo de 2005

6 TÍTULO (54) DERIVADOS DE 2,4-DI-(HETERO)-ARIL-AMINO-PIRIMIDINA COMO
INHIBIDORES DE ZAP-70 Y/O SYK.

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 405/12, 239/48, 405/14, 413/14, 417/14,
403/12, A61C 43/1506, A61P 33/05, 33/07,

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Reino Unido de la Gran Bretaña

Reino Unido de la Gran Bretaña

(32) Fecha

16 de septiembre de 2003

28 de junio de 2004

(31) Número de Solicitud

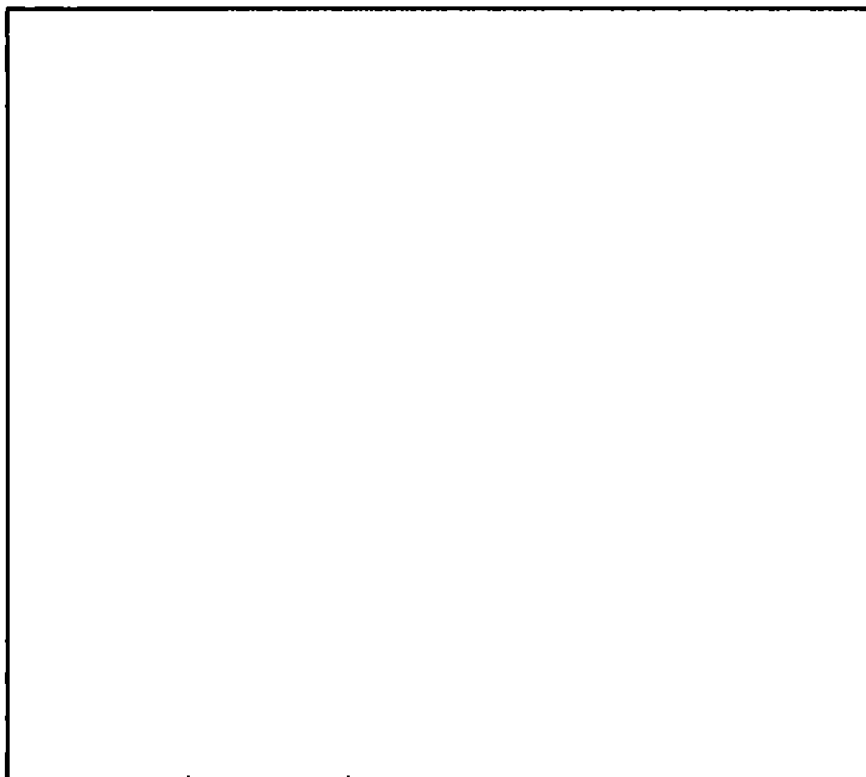
0321710.6

0414440.8

9 Comprobante de pago No 06 - 17.432

Fecha 6 de marzo de 2006

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No 17 398
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No 17 398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros "Opinión escrita"

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 S Ilcito la concesión de la patente**

NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE
FIRMA 

C C 39 779 452 DE Usaquén T P 68 228

As 2948/PCT

ANEXOS

INVENTORES

1.)

BAENTELI, Rolf

(Davidsbodenstrasse 64, CH-4056 Basilea, Suiza),

2.)

BERNHARD, Marie, Claude

(Rue de Kiffis 48, F-68480 Wolschwiller, Francia),

3.)

BUEHLMAYER, Peter

(Hangstrasse 18, CH-4144 Arlesheim, Suiza),

4.)

COOKE, Nigel, Graham

(Tichelengraben 13, CH-4104 Oberwil, Suiza),

5.)

DUTHALER, Rudolf

(Girenhaldenweg 17, CH-4126 Bettingen, Suiza),

6.)

HINTERDING, Klaus

(Am Oelbachgraben 6, 79599 Wittlingen, Alemania),

7.)

THOMA, Gebhard

(Talweg 32, 79540 Lörrach, Alemania),

8.)

VAN EIS, Maurice

(26, Rue de Wentzwiller, F-68220 Buschwiller, Francia),

9.)

VON MATT, Anette

(Fichtlirain 38, CH-4105 Biel-Benken, Suiza),

10.)

WALLISER, Louis

(Rue de Hagenthal 26, F-68220 Leymen, Francia),

11.)

ZENKE, Gerhard

(Adolf-Glattacker-Strasse 8, 79618 Rheinfelden, Alemania)

4

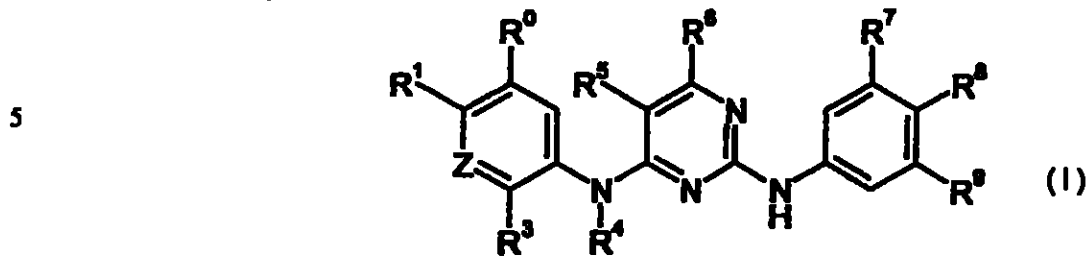
Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada **“DERIVADOS DE
2,4-DI-(HETERO)-ARIL-AMINO-PIRIMIDINA
COMO INHIBIDORES DE ZAP-70 Y/O SYK”**.
Clase C07D 405/12


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

RETRO FOLIOS 5-9 PARA PUBLICATION
2006 06 30.

RESUMEN

Se dan a conocer derivados de pirimidina de la
Fórmula (I)



10 en donde R⁰, R¹, R² a R⁸, y Z tienen el significado
indicado en la reivindicación 1, los cuales tienen actividades
inhibidoras de ZAP-70 y/o Syk

* * * * *

15

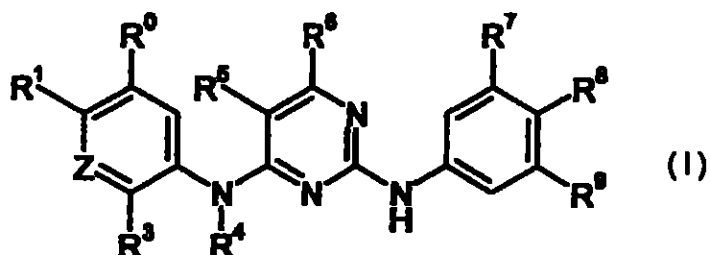
20

25

DERIVADOS DE 2,4-DI-(HETERO)-ARIL-AMINO-PIRIMIDINA COMO
INHIBIDORES DE ZAP-70 Y/O SYK

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

De una manera más particular, la presente
 invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto
 10 de la Fórmula I



15 en donde

Z es =CR²- ó =N-,

cada uno de R⁰, R¹, R², R³, y R⁴ es
 independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 8
 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono,
 20 cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8
 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,
 hidroxí-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8
 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,
 hidroxí-alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8
 25 átomos de carbono, aril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

que puede estar opcionalmente sustituido sobre el anillo por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono carboxilo, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

ó R^3 y R^4 forman, junto con los átomos de nitrógeno y carbono con los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, y comprenden adicionalmente 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S,

o cada uno de R^1 , R^2 , y R^3 es independientemente halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueniloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquiniloxilo de 2 a 8 átomos de carbono halo-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxil-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, aril-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, nitro, carboxilo, alcoxilo de 2 a 8 átomos de carbono-carbonilo, alquilo de 2 a 8 átomos de carbono-carbonilo, -N-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-C(O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -N(R^{10}) R^{11} , -CON(R^{10}) R^{11} , -SO₂N(R^{10}) R^{11} , ó -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-SO₂N(R^{10}) R^{11} , en donde cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, OH, alquilo de 1 a 8

átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, halo-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, cicloalqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalqueno de 3 a 8 átomos de carbono-alqueno de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alqueno de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alqueno de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alqueno de 1 a 8 átomos de carbono (alqueno de 1 a 8 átomos de carbono)-carbonilo, aril-alqueno de 1 a 8 átomos de carbono que opcionalmente puede estar sustituido sobre el anillo por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, carboxilo o alcoxilo de 2 a 8 átomos de carbono-carbonilo, o un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros,

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

o R^1 y R^2 forman, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, un residuo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5 a 15 miembros, en donde el residuo heterocíclico comprende 1 a 5 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S,

cada uno de R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alqueno de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alqueno de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno

de 2 a 8 átomos de carbono, alquino de 2 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y

(I) cuando menos uno de R^7 , R^8 , y R^9 es

(i) halógeno, o

(ii) tetrahidropiran-2-ilmetoxilo, tetrahydrofuran-2-ilmetoxilo, tiazol-2-ilmetoxilo, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxilo, 3-piridil-metoxilo, ó fenilo, o

(iii) 2-hidroxi-etil-amino, piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilo 4-fenil-piperazin-1-ilo, ó 4-acetil-piperazin-1-ilo, o

(iv) alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfanilo, o

(v) alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o

(II) R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 , forman respectivamente, junto con los átomos de carbono con los que están unidos

(a) un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende 2 átomos de nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico está sustituido por halógeno 2-dimetil-amino-etilo, ó 2,2,2-trifluoro-etilo, o

(b) un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros

que comprende un átomo de nitrógeno, o

(c) un residuo heterocíclico de 5 a 20 miembros, en donde el residuo heterocíclico comprende de 1 a 7 átomos de oxígeno,

5 y en donde, en (I) hasta dos, y en (II) hasta uno, de R^7 , R^8 , y R^9 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, - $Y-R^{12}$, en donde Y es un enlace directo, O, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, u $-O-(CH_2)_1-8-$, y R^{12} es un anillo heterocíclico de 5, 6, ó 7 miembros, sustituido o insustituido
10 el cual comprende 1 2 ó 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, carboxilo, (alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono)-carbonilo, -N-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-CO-NR¹⁰R¹¹, CONR¹⁰R¹¹, -N(R¹⁰)R¹¹, -SO₂N(R¹⁰)R¹¹, ó R^7 y R^8 , ó R^8 y R^9 , forman respectivamente, junto con los átomos
15 de carbono con los que están unidos, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados a partir de N O y S, o un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros, o

(III) cada uno de R^7 , R^8 , y R^9 es
25 independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo

de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfanilo, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-Y-R^{12}$, en donde Y es un enlace directo, O, alqueno de 1 a 8 átomos de carbono, u $-O-(CH_2)_1-$ y R^{12} es un anillo heterocíclico de 5, 6, ó 7 miembros, sustituido o insustituido, el cual comprende 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, carboxilo, (alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono)-carbonilo, $-N$ -(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)- $CO-NR^{10}R^{11}$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-SO_2N(R^{10})R^{11}$, ó R^7 y R^8 , ó R^8 y R^9 , forman respectivamente, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, un residuo de heteroarilo ó heterocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, o un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros, o un residuo heterocíclico de 7 a 20 miembros que comprende de 1 a 7 átomos de oxígeno, y

(A) Z es $-CR^2-$, y

(a) R^1 y R^2 forman, junto con los átomos de

carbono con los que están unidos, un residuo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5 a 15 miembros, en donde el residuo heterocíclico comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, o

5 (b) R^1 y R^2 forman juntos un residuo de la fórmula $-C(CH_3)=CH-O-$, $-CH=CH-NH-$ ó $-N=C(CH_3)-C(CH_3)=N-$ ó

(c) R^1 y R^2 forman juntos un residuo de la fórmula $-CH=N-NH-$ y R^3 es $-SO_2N(R^{10})R^{11}$, o

10 (d) R^2 es

(i) fluoro-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono que comprende 2 a 5 átomos de fluor, o

(ii) alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-
alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos
15 de carbono, o

(iii) alqueniloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, o

(iv) halo-alqueniloxilo de 2 a 8 átomos de carbono o

20 (v) benciloxilo o

(vi) $-N(CH_3)(R^{13})$, en donde R^{13} es metilo o bencilo, o

(vii) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,
o

25 (B) Z es $=N-$

en forma libre o en forma de sal

Cualquier arilo puede ser fenilo o naftilo, de preferencia fenilo. Heteroarilo es un anillo heterocíclico aromático, por ejemplo un anillo heterocíclico aromático de 5
5 ó 6 miembros, opcionalmente condensado con 1 ó 2 anillos de benceno y/o con un anillo heterocíclico adicional

Cualquier residuo heterocíclico puede estar saturado o insaturado (no aromático), opcionalmente condensado con 1 ó 2 anillos de benceno, y/o con un anillo
10 heterocíclico adicional, y opcionalmente sustituido, por ejemplo sobre un átomo de carbono o de nitrógeno del anillo (cuando esté presente), por ejemplo, como se da a conocer más adelante

Los ejemplos de los residuos heterocíclicos o de
15 heteroarilo incluyen, por ejemplo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, piridilo, purinilo, pirimidinilo, N-metil-aza-cicloheptan-4-ilo, indolilo, indolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, benzotiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo,
20 benzotriazolilo, indanilo, oxadiazolilo, pirazolilo, triazolilo, o tetrazolilo. Los residuos heterocíclicos o de heteroarilo preferidos son morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, piridilo, N-metil-aza-ciclohepta-4-ilo, tiazolilo, imidazolilo, indolinilo, o tetrazolilo

25 Cualquier alquilo o fracción de alquilo puede ser

lineal o ramificada Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono es de
preferencia alquilo de 1 a 4 átomos de carbono Alcoxilo de 1
a 8 átomos de carbono es de preferencia alcoxilo de 1 a 4
átomos de carbono Cualquier alquilo, alcoxilo, alquenilo
5 cicloalquilo, residuo heterocíclico, arilo o heteroarilo puede
estar, a menos que se informe de otra manera, insustituido o
sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a
partir de halógeno, OH, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,
alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, nitro, ciano, COOH,
10 carbamóilo, $C(NH_2)=NOH$, $-N(R^{10})R^{11}$, cicloalquilo de 3 a 6
átomos de carbono, anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros,
fenilo, fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo
de 5 ó 6 miembros Cuando alquilo, alcoxilo, o alquenilo está
sustituido, el sustituyente de preferencia está sobre el átomo
15 de carbono terminal Cuando el residuo heterocíclico o el
heteroarilo está sustituido por ejemplo como se da a conocer
anteriormente, éste puede estar sobre uno o más átomos de
carbono del anillo y/o átomo de nitrógeno del anillo cuando
esté presente Los ejemplos de un sustituyente sobre un
20 átomo de nitrógeno del anillo son, por ejemplo, alquilo de 1 a
8 átomos de carbono, carbamóilo, $-C(NH_2)=NOH$, $-NR^{10}R^{11}$,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o fenil-alquilo de 1
a 4 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 4
átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
25 o fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, más

preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

Halo-alquilo ó halo-alcoxilo es alquilo o alcoxilo, respectivamente, en donde uno o más átomos de H son reemplazados por halógeno, por ejemplo CF_3 ó $-\text{O}-\text{CF}_3$

5 De preferencia, alquilo o alcoxilo sustituido como R^7 , es alquilo o alcoxilo sustituido sobre el átomo de carbono terminal por OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico. Cuando R^{10} ó R^{11} es un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, puede ser, por ejemplo,
10 tiazolilo

Halógeno puede ser F, Cl, Br ó I

Cuando R^7 y R^8 , ó R^8 y R^9 forman, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros, éste puede ser de
15 preferencia ciclopentilo o ciclohexilo

De una manera preferible, cuando mucho uno de R^1 , R^2 , ó R^3 es $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ ó $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, más preferiblemente $\text{SO}_2\text{R}^{10}\text{R}^{11}$

En la Fórmula I, se prefieren los siguientes
20 significados de una manera independiente, colectiva, o en cualquier combinación o sub-combinación

(a) Z es $=\text{CR}^2$,

(b) R^0 es hidrógeno, halógeno, por ejemplo Cl, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido, por ejemplo metilo ó etilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono
25

insustituido, por ejemplo metoxilo, de preferencia hidrógeno,

(c) R^1 es hidrógeno, halógeno, por ejemplo Cl ó F OH, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo metilo ó etilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido, por ejemplo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono terminalmente sustituido por OH, $-SO_2N(R^{10})R^{11}$, $-N(\text{alquilo de 1 a 4 átomos de carbono})-C(O)-\text{alquilo de 1 a 4 átomos de carbono}$, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido sobre un átomo de nitrógeno del anillo (cuando sea posible), alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo metoxilo, arilo, por ejemplo fenilo,

o R^1 forma, junto con R^2 y los átomos de carbono con los que están unidos R^1 y R^2 , un arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, comprendiendo éste último 1 ó 2 átomos de nitrógeno,

cuando R^1 y R^2 forman, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, un residuo carbocíclico no aromático de 5 a 15 miembros, éste puede ser de preferencia ciclopentilo,

cuando R^1 y R^2 forman, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, un residuo heterocíclico no aromático de 5 a 15 miembros, el residuo de preferencia comprende de 1 a 5 átomos de oxígeno como heteroátomos, el residuo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo por hasta 4

sustituyentes, por ejemplo de 1 a 4 átomos de halógeno, por ejemplo F, más preferiblemente R^1 y R^2 forman parte de un residuo heterocíclico de 5 ó 6 ó 7 miembros que comprende 2 átomos de oxígeno, por ejemplo R^1 y R^2 forman juntos un
5 residuo de la fórmula $-O-(CH_2)_3-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CF_2)_2-O-$, $-O-CH_2-O-$, ó $-O-CF_2-O-$, ó R^1 y R^2 forman parte de un residuo heterocíclico de 15 miembros que comprende 5 átomos de oxígeno, por ejemplo R^1 y R^2 forman juntos un residuo de la fórmula $-O-((CH_2)_2-O)_4$.

10 (d) R^2 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo metilo ó etilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido, por ejemplo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono ó terminalmente sustituido por OH, alcóxilo de 1 a 8
15 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono, $CON(R^{10})R^{11}$, $-SO_2N(R^{10})R^{11}$, fluoro-alcóxilo de 1 a 5 átomos de carbono que comprende de 2 a 5 átomos de fluor, alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono-
20 alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueniloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, halo-alqueniloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, benciloxilo, o $-N(CH_3)(R^{13})$, en donde R^{13} es metilo o bencilo,

cuando R^2 es como se define en (III)(A)(d)(i)
25 anterior, el fluoro-alcóxilo de 1 a 5 átomos de carbono es de

preferencia $-O-CF_3$, $-O-CH_2-CF_3$ u $-O-(CH_2)_3-CF_2-CF_3$,

cuando R^2 es como se define en (III)(A)(d)(ii) anterior, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono es de preferencia $-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$,

cuando R^2 es como se define en (III)(A)(d)(iii) anterior, alquénilóxido de 2 a 8 átomos de carbono es de preferencia alquénilóxido de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo prop-2-enilóxido,

cuando R^2 es como se define en (III)(A)(d)(iv) anterior, halo-alquénilóxido de 2 a 8 átomos de carbono es de preferencia halo-alquénilóxido de 2 a 4 átomos de carbono que comprende 1 a 3 átomos de halógeno, por ejemplo Cl ó F, más preferiblemente halo-prop-2-enilóxido, por ejemplo 2-cloroprop-2-enilóxido, 2-fluoro-prop-2-enilóxido, 1,1,2-trifluoroprop-2-enilóxido, ó 2,3,3-trifluoroprop-2-enilóxido,

(e) R^3 es hidrógeno, halógeno por ejemplo Cl Br, hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido, por ejemplo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono terminalmente sustituido por OH, carboxilo, $CONR^{10}R^{11}$, $SO_2N(R^{10})R^{11}$, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido sobre un átomo de nitrógeno del anillo (cuando sea posible), o forma, junto con R^4 y los átomos de nitrógeno y carbono con los que están unidos R^3 y

R^4 , un anillo heterocíclico de 6 miembros, más preferiblemente R^3 es $CONR^{10}R^{11}$ ó $SO_2NR^{10}R^{11}$, y de una manera más preferible SO_2NH_2

(f) R^4 es hidrógeno, o forma, junto con R^3 y los átomos de nitrógeno y carbono con los que están unidos R^3 y R^4 , un anillo heterocíclico de 6 miembros, de preferencia hidrógeno,

(g) R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó CF_3 ,

(h) R^6 es hidrógeno,

(i) uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y el otro es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido, por ejemplo terminalmente sustituido por OH, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxí-alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico de 5 miembros

Los siguientes significados son los preferidos de una manera independiente colectiva, o en cualquier combinación o sub-combinación (incluyendo en cualquier combinación con los significados preferidos dados anteriormente), para R^7 , R^8 , y R^9 en cada caso cuando sean

como se definan en (I) a (III) anteriores

(I) (i) R^7 ó R^8 es halógeno, halógeno es fluor, cloro, o bromo, R^7 es metoxilo R^8 es fluor y R^9 es hidrógeno, R^7 es cloro, R^8 es fluor, y R^9 es hidrógeno, R^7 es trifluoro-metilo, R^8 es cloro, y R^9 es hidrógeno, R^7 es bromo y R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno,

(ii) R^7 es tetrahidropiran-2-ilmetoxilo, tetrahidrofuran-2-ilmetoxilo, triazol-2-ilmetoxilo, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxilo, 3-piridil-metoxilo, ó fenilo, y opcionalmente R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, R^7 , R^8 , ó R^9 es tetrahidropiran-2-ilmetoxilo ó tetrahidrofuran-2-ilmetoxilo,

(iii) R^7 es 2-hidroxi-etil-amino, y opcionalmente R^8 es hidroxi-metilo y R^9 es hidrógeno, R^7 es piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilo, 4-fenil-piperazin-1-ilo, ó 4-acetil-piperazin-1-ilo, y opcionalmente R^8 y R^9 son hidrógeno,

(iv) R^8 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfanilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfanilo es, por ejemplo metil-sulfanilo, R^7 es metoxilo, R^8 es metil-sulfanilo, y R^9 es hidrógeno,

(v) R^7 es alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono es, por ejemplo, 2-(2-metoxi-etoxi)-etoxilo, R^7 es

2-(2-metoxi-etoxi)-etoxilo, R^8 es metoxilo ó hidrógeno, y R^9 es hidrógeno,

(II) (a) R^8 y R^9 forman juntos un residuo de la fórmula $-C(Cl)=N-NH-$, $-CH=N-N(CH_2)_2-N(CH_3)_2-$ ó $-CH=N-N(-$
5 $CH_2-CF_3)-$, y opcionalmente R^7 es hidrógeno,

(b) R^8 y R^9 forman juntos un residuo de la fórmula $-N=CH-CH=CH-$, y opcionalmente R^7 es metoxilo,

(c) R^7 y R^8 , ó R^8 y R^9 , de preferencia R^8 y R^9 , forman, junto con los átomos de carbono con los que
10 están unidos

(i) un anillo heterocíclico de 6 a 9 miembros que comprende 2 átomos de oxígeno, más preferiblemente en donde cada átomo de oxígeno está directamente adyacente al anillo aromático con el que están
15 unidos R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 por ejemplo R^7 y R^8 , ó R^8 y R^9 , forman juntos un residuo de la fórmula $-O-(CH_2)_n-O-$, en donde n es 2, 3, 4, ó 5, o

(ii) un anillo heterocíclico que comprende m átomos de oxígeno y 2m átomos de carbono, en donde m es 3, 4, ó 5, por ejemplo R^7 y R^8 , ó R^8 y R^9 forman
20 juntos un residuo de la fórmula $-(O-CH_2-CH_2)_m-O-$,

(III) R^7 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por ejemplo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono
25 terminalmente sustituido por OH, alcoxilo de 1 a 8 átomos de

carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono sustituido, por ejemplo terminalmente sustituido por OH, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono o un anillo heterocíclico, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$, $-\text{Y}-\text{R}^{12}$, CF_3 , ó R^7 forma, junto con R^8 y los átomos de carbono con los que están unidos R^7 y R^8 un residuo de heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo puenteado por $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}-\text{N}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$ ó $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$,

R^8 es hidrógeno, hidróxido alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido sobre un átomo de carbono o de nitrógeno del anillo, $\text{N}-(\text{alquilo de 1 a 4 átomos de carbono})-\text{CO}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, o forma con R^7 ó R^9 y los átomos de carbono con los que están unidos R^7 y R^8 , ó R^8 y R^9 , respectivamente, un residuo de heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo puenteado por $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$, ó $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$,

R^9 es hidrógeno, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, o forma con R^8 y los átomos de carbono con los que están unidos R^8 y R^9 , un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo puenteado por $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$ ó $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$

De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, R^3 es $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ De preferencia, Z es $=\text{CR}^2 \text{ R}^2$

de preferencia es alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono. De una manera más particular, uno de R^7 , R^8 , y R^9 es $NR^{10}R^{11}$, y uno de los otros es H, halógeno, $COOH$, CF_3 , o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. El tercer sustituyente es de preferencia H. De una manera alternativa, R^7 y R^8 , ó R^8 y R^9 , respectivamente, forman, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, un residuo de heteroarilo ó heterocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2, ó 3 heteroátomos.

De acuerdo con una modalidad alternativa de la invención, R^3 es $SO_2NR^{10}R^{11}$, Z es $=CR^2$, y R^1 y R^2 forman, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, un residuo heterocíclico de 5 a 15 miembros que comprende de 1 a 5 átomos de oxígeno. De preferencia, R^1 y R^2 forman parte de un residuo heterocíclico de 5 ó 6 ó 7 miembros que comprende 2 átomos de oxígeno, por ejemplo R^1 y R^2 forman juntos un residuo de la fórmula $-O-(CH_2)_n-O-$, en donde n es 2, 3, 4, ó 5, por ejemplo $-O-(CH_2)_3-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, u $-O-(CF_2)_2-O-$. Cada uno de R^7 , R^8 , y R^9 tiene uno de los significados definidos en III. De una manera más particular, uno de R^7 , R^8 , y R^9 es $NR^{10}R^{11}$, y uno de los otros dos es H, halógeno, $COOH$, CF_3 , o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. El tercer sustituyente es de preferencia H.

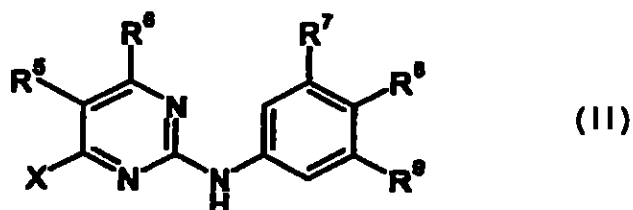
Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo sales de adición.

29
24

de ácido con, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo ácido trifluoro-acético o ácido clorhídrico, o sales que se pueden obtener cuando comprenden un grupo carboxilo, por ejemplo con una base, por ejemplo sales alcalinas, tales como sodio, potasio, o sales de amonio sustituido o insustituido

La presente invención también proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula I, el cual comprende

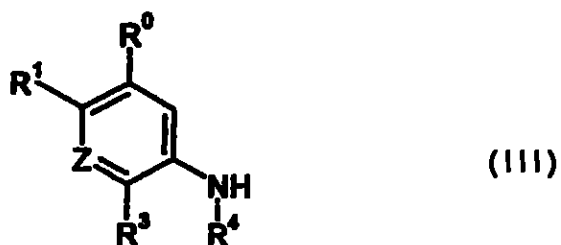
a) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II



15

en donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son como se definen anteriormente, y X es un grupo saliente, de preferencia halógeno, tal como cloro, bromo, o yodo, o metil-sulfanilo con un compuesto de la Fórmula III

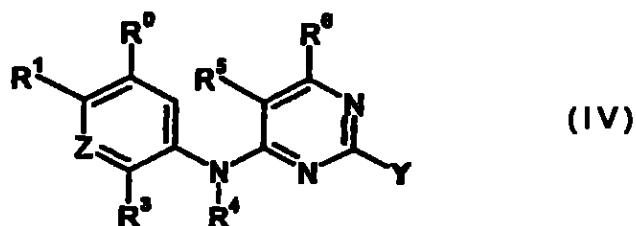
20



25

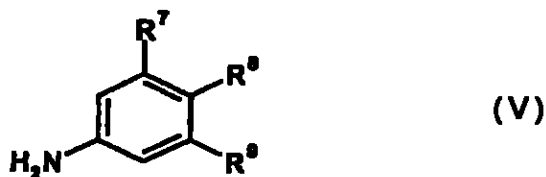
en donde R⁰, R¹, R³, R⁴, y Z son como se definen anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IV



en donde R^0 , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y Z son como se definen anteriormente, e Y es un grupo saliente, de preferencia halógeno, tal como cloro bromo, o yodo, o metil-sulfanilo,

con un compuesto de la Fórmula V



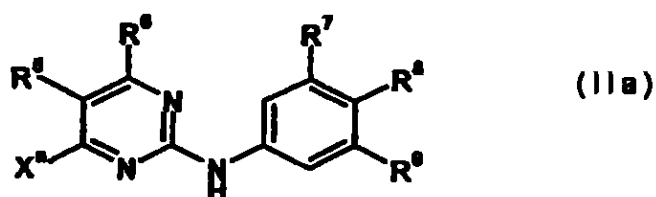
en donde R^7 , R^8 , y R^9 son como se definen anteriormente,

y recuperar el compuesto resultante de la Fórmula I en forma libre o en la forma de una sal, y cuando se requiera, convertir el compuesto de la Fórmula I obtenido en forma libre, hasta la forma de sal deseada, o *viceversa*

El proceso se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos conocidos en la materia, por ejemplo, como se describe en los ejemplos que se encuentran posteriormente en la presente Cuando R^9 es o comprende $-NR^{10}R^{11}$, en donde cuando menos uno de R^{10} y R^{11} es H es preferible

utilizar un compuesto de la Fórmula (V) en donde R⁶ comprenda un grupo protector, por ejemplo un grupo protector de amino convencional. Cuando está presente este grupo protector entonces se remueve al final de la síntesis.

El compuesto de la Fórmula II utilizado como material de partida se puede obtener mediante la conversión de un compuesto correspondiente de la Fórmula IIa



en donde R⁶, R⁸, R⁷, R⁸, y R⁹ son como se definen anteriormente, y X⁴ es hidroxilo,

hasta un compuesto de la Fórmula II por ejemplo empleando los métodos conocidos, por ejemplo como se describe en el Ejemplo 1

El compuesto de la Fórmula IIa utilizado como material de partida se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula VI



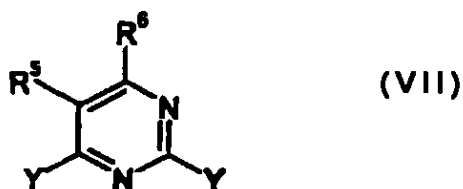
en donde R⁵, R⁶, X⁴, e Y son como se definen anteriormente, con un compuesto de la Fórmula V como se

25

32
2X

define en lo anterior

El compuesto de la Fórmula IV utilizado como material de partida se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula III como se define anteriormente,
5 con un compuesto de la Fórmula VII



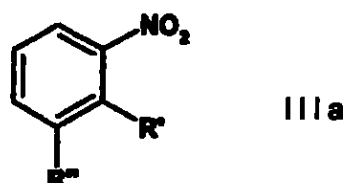
10 en donde R⁵ y R⁶ son como se definen anteriormente, e Y es un grupo saliente como se define en lo anterior, de preferencia un cloruro

Los compuestos de las Fórmulas IV, V, y VI son conocidos, o se pueden producir de acuerdo con los procedimientos conocidos, los procedimientos descritos en
15 los ejemplos o procedimientos análogos a los mismos

La producción de un compuesto en donde R³ es -SO₂NR¹⁰R¹¹, se puede llevar a cabo, por ejemplo por medio de tres rutas alternativas, por ejemplo i) mediante su
20 reacción con ClSO₂N=C=O, (ii) mediante su reacción con BuLi o (iii) mediante la formación de una sal de diazonio

De conformidad con la invención, un compuesto de la Fórmula IIIa

25



en donde R' es $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y R'' es OH,
 5 halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8
 átomos de carbono, alquénioxido de 2 a 8 átomos de carbono,
 alquinoxido de 2 a 8 átomos de carbono, halo-alcóxido de 1 a
 8 átomos de carbono, hidroxí-alcóxido de 1 a 8 átomos de
 carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-alcóxido de 1 a
 10 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-
 alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 8 átomos
 de carbono, arilo, aril-alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono,
 carboxilo, alcóxido de 2 a 8 átomos de carbono-carbonilo,
 alquilo de 2 a 8 átomos de carbono-carbonilo, es novedoso y
 15 también forma parte de la invención. Éstos son útiles como
 intermediarios para la producción de los compuestos de la
 Fórmula II

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención sin
 limitación alguna

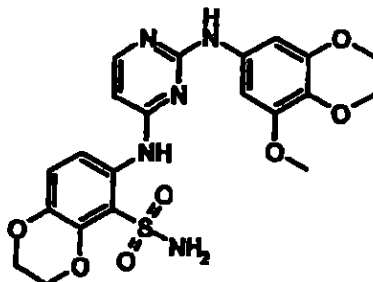
20 Se emplean las siguientes abreviaturas

DMF = dimetil-formamida, DMSO = sulfóxido de
 dimetilo, MS = ion molecular (por ejemplo $\text{M}+\text{H}^+$)
 determinado mediante espectroscopía de masas por electro-
 pulverización, THF = tetrahydrofurano, TBME = terbutil-metil-
 25 éter

34
29

Ejemplo 1 Amida del ácido 6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico

5



A (4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina

10

Se mezclan 3,4,5-trimetoxi-fenil-amina (10 gramos 54.6 milimoles) y 2-metil-sulfanil-pirimidin-4-ol (7.76 gramos, 54.6 milimoles), y se calientan a 150°C durante 2 horas, después de lo cual se funde la mezcla. El gas que se desprende es absorbido en una solución de hipoclorito de sodio. El residuo restante se suspende en acetonitrilo (300 mililitros). Se agregan POCl₃ (10.8 mililitros, 117 milimoles) y HCl 4N en dioxano (35.2 mililitros 140 milimoles), y la mezcla se calienta a 90°C hasta que se termina la reacción. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cristaliza a partir de metanol, para dar la (4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina.

20

B Amida del ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico

25

Bajo una atmósfera de nitrógeno se agrega por goteo 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilamina (5.0 gramos 33.0 milimoles) a una solución de isocianato de cloro-sulfonilo (3.14 mililitros, 36.3 milimoles) en nitro-etano (75 mililitros) de -55°C a -49°C. El baño de enfriamiento se remueve, y la mezcla se deja calentar a 0°C, después de lo cual se agrega cloruro de aluminio (5.27 gramos, 39.6 milimoles). El calentamiento de la mezcla a 120°C durante 30 minutos forma una solución color café transparente, la cual se enfría a temperatura ambiente, y se vierte sobre hielo. Después de la filtración, el lavado con agua helada y dietil-éter, se recolecta el precipitado.

Se disuelven 2 gramos del precipitado anterior en 60 mililitros de H₂SO₄ al 50 por ciento para formar una suspensión oscura, la cual se calienta a 130°C durante 2 horas. Después de 2 horas, la mezcla es una solución oscura transparente. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución oscura transparente se vierte sobre hielo. El pH se lleva hasta 13 con una solución acuosa fría de NaOH al 40 por ciento. La capa acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), y se concentra, para dar un sólido color café, el cual es una mezcla de isómeros de 10:1 (indeseados a deseados). La mezcla de isómeros se separa mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando

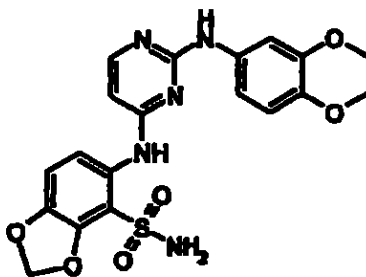
ciclohexano/acetato de etilo (50/50 por volumen/volumen), para proporcionar la amida del ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico como un sólido blanco

C Amida del ácido 6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico

La amida del ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico (87 miligramos, 0.38 milimoles) y la (4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina (112 miligramos, 0.38 milimoles) se disuelven en dioxano (1.3 mililitros). La mezcla se calienta a 120°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía repetida sobre gel de sílice utilizando diferentes mezclas de solventes, produciendo la amida del ácido 6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico

MS (ESI) 490 [M+H]⁺

Ejemplo 2 Amida del ácido 5-[2-(3,4-dimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-benzo-[1,4]-dioxol-4-sulfónico



A (4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina

La (4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina se prepara como se describe para el Ejemplo 1, paso A, utilizando 3,4-dimetoxi-fenil-amina en lugar de la 3,4 5-trimetoxi-fenil-amina

B 2-alloxi-6-amino-bencen-sulfonamida

A una solución de 1,3-benzodioxol-5-amina (10 gramos, 73 milimoles) en 200 mililitros de Et₂O y 100 mililitros de tetrahidrofurano, se le agrega NEt₃ (12.3 mililitros, 87.6 milimoles). La mezcla de reacción se enfría a 0°C, y se agrega cloruro de pivaloilo (10.5 mililitros, 87.6 milimoles) en tetrahidrofurano. Después de agitar durante 1 hora a 25°C, se agrega agua helada, la mezcla se extrae con EtOAc, y se lava con salmuera, seguido por secado (Na₂SO₄), evaporación de los volátiles, y cristalización (CH₂Cl₂/hexanos), lo cual da la N-benzo-[1,3]-dioxol-5-il-2,2-dimetil-propionamida

A una solución de la N-benzo-[1,3]-dioxol-5-il-2,2-dimetil-propionamida (1.8 gramos, 8.0 milimoles) en tetrahidrofurano seco (20 mililitros), se le agrega n-butil-litio (20 mililitros, 1.6 M en hexanos, 32 milimoles) dentro de 5 minutos de -60°C a -45°C (argón). Después de agitar durante 1 hora a 5°C, la solución se enfría hasta -60°C, y se agrega SO₂ (1.8 gramos, 35 milimoles) en éter seco (20 mililitros). La mezcla se calienta lentamente hasta 0°C, se agita durante

30 minutos, y se vierte en un exceso de dietil-éter. El precipitado se recolecta mediante filtración, y se lava con éter. Este precipitado (4.0 gramos) se disuelve en agua (40 mililitros). Después de la adición de NaOAc (5.6 gramos, 70 milimoles), se agrega ácido hidroxilamin-O-sulfónico (3.8 gramos, 35 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 1 hora, el precipitado se recolecta mediante filtración, se lava con agua y se seca, produciendo la 2,2-dimetil-N-(4-sulfamoyl-benzo-[1,3]-dioxol-5-il)-propionamida.

Una solución de la 2,2-dimetil-N-(4-sulfamoyl-benzo-[1,3]-dioxol-5-il)-propionamida (800 miligramos, 2.7 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano (15 mililitros) y HCl concentrado (15 mililitros), se agita a 90°C durante 5 horas. El pH se ajusta a 10, la mezcla se extrae con EtOAc, y se lava con salmuera, seguido por secado (Na_2SO_4), evaporación de los volátiles, y cristalización ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), lo cual proporciona la amida del ácido 5-amino-benzo-[1,3]-dioxol-4-sulfónico.

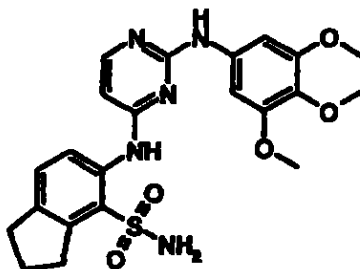
C Amida del ácido 5-[2-(3,4-dimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-benzo-[1,3]-dioxol-4-sulfónico

La amida del ácido 5-[2-(3,4-dimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-benzo-[1,3]-dioxol-4-sulfónico se prepara como se describe en el Ejemplo 1, paso C, utilizando (4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina y amida del ácido 5-amino-benzo-[1,3]-dioxol-4-sulfónico.

MS (ESI) 446 1 [M+H]⁺, 444 1 [M+H]⁺

Ejemplo 3 Amida del ácido 5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-indan-4-sulfónico

5



10 **A (4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina**

Como se describe para el Ejemplo 1, paso A

B Amida del ácido 5-amino-indan-4-sulfónico

La amida del ácido 5-amino-indan-4-sulfónico se prepara como se describe para el Ejemplo 1, paso B, utilizando indan-5-ilamina en lugar de 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilamina como el material de partida

15

C Amida del ácido 5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-indan-4-sulfónico

La (4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina (240 miligramos, 0 81 milimoles) y la amida del ácido 5-amino-indan-4-sulfónico (190 miligramos, 0 89 milimoles) se suspenden en isopropanol (15 mililitros) Se agrega HCl concentrado (1 5 mililitros) La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora La mezcla de reacción se separa entre acetato de etilo (300 mililitros) y agua (100 mililitros) Se

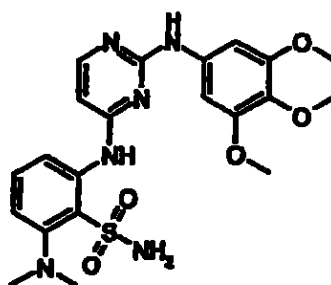
20

25

agrega NaHCO_3 para alcanzar un pH básico. Las capas se separan. La capa orgánica se seca con Na_2SO_4 y se evapora. El residuo se cristaliza a partir de acetato de etilo para dar la amida del ácido 5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-indan-4-sulfónico

MS (ESI) 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 4 2-(dimetil-amino)-6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencen-sulfonamida



A (4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina

Como se describe para el Ejemplo 1, paso A

B 2-amino-6-dimetil-amino-bencen-sulfonamida

Se agrega por goteo fenil-metanotiol (12.0 mililitros, 100 milimoles) a una mezcla de 1,2-dicloro-nitro-benceno (23.0 gramos, 120 milimoles), Bu_4NHSO_4 (1.0 gramos), CH_2Cl_2 (250 mililitros), y NaOH (al 30 por ciento, 60 mililitros), y la mezcla se agita a 25°C durante 16 horas. Se agrega agua, la fase orgánica se separa y se seca con Na_2SO_4 . El solvente se remueve para dar un aceite color naranja, el cual se disuelve en AcOH (al 90 por ciento, 500

mililitros) Se burbujea gas de Cl_2 a través de la solución hasta que se alcanza un consumo completo. El solvente se remueve, y el residuo se somete a cromatografía (SiO_2 , TBME/ciclohexano, 1:4 $\rightarrow$ TBME). El sólido resultante se
5 agrega en porciones a una mezcla de NH_4OH y etanol (1:1, 150 mililitros) y la mezcla se agita durante 2 horas a 25°C . Se agrega agua, y el precipitado resultante se filtra. Se aisla la 2-cloro-6-nitro-bencen-sulfonamida como un sólido incoloro.

10 Una mezcla de 2-cloro-6-nitro-bencen-sulfonamida (500 miligramos, 2.10 milimoles), sulfóxido de dimetilo (3 mililitros), dietil-amina (10 mililitros de una solución 2M en tetrahidrofurano), Bu_4NHSO_4 (34 miligramos, 0.1 milimoles), y KF (58 miligramos, 1.0 milimoles), se calienta en una
15 autoclave a 70°C durante 16 horas. La mezcla se diluye con agua, y se extrae con CH_2Cl_2 . El solvente se remueve, y el residuo se somete a cromatografía (SiO_2 , TBME/ciclohexano, 1:9 $\rightarrow$ TBME), para dar la 2-dimetil-amino-6-nitro-bencen-sulfonamida como un sólido incoloro.

20 Una mezcla de 2-dimetil-amino-6-nitro-bencen-sulfonamida (753 miligramos, 3.07 milimoles), Pd (al 10 por ciento) sobre carbón (100 miligramos), y metanol (25 mililitros), se hidrogena a 25°C durante 2 horas. Se remueve el Pd mediante filtración, el solvente se evapora, y el residuo
25 se cristaliza a partir de TBME/ciclohexano, para dar la 2-

amino-6-dimetil-amino-bencen-sulfonamida como un sólido incoloro

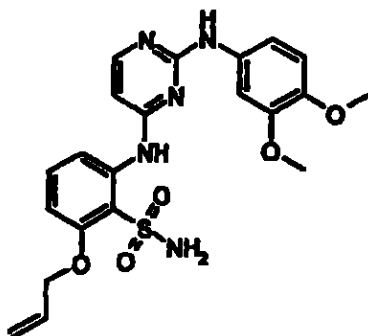
C 2-(dimetil-amino)-6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencen-sulfonamida

5 La 2-(dimetil-amino)-6-[2-(3 4 5-trimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencen-sulfonamida se prepara como se describe en el Ejemplo 1, paso C, utilizando 4-(cloro-pirimidin-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina (ejemplo 1, paso A) y 2-amino-6-dimetil-amino-bencen-sulfonamida

10 MS (ESI) 475 [M+H]⁺

Ejemplo 5 2-alloxi-6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencen-sulfonamida

15



20 **A (4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina**

La (4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina se prepara como se describe para el Ejemplo 1, paso A, utilizando 3,4-dimetoxi-fenil-amina en lugar de 3,4,5-trimetoxi-fenil-amina

25 **B 2-alloxi-6-amino-bencen-sulfonamida**

A una solución de 3-amino-fenol (60 gramos, 6 55 moles) en NaOH 2N (1 litro), enfriada a 10°C, se le agrega cloruro de pivaloilo (68 mililitros, 0 55 moles) en tolueno (200 mililitros) dentro de 1 hora. Después de agitar durante 5 25 horas a 25°C, la mezcla se enfría a 0°C, y se acidifica a un pH de 1 con HCl concentrado. La extracción con EtOAc, el lavado con agua, NaHCO₃ al 10 por ciento, agua, y salmuera, seguido por secado (Na₂SO₄), evaporación de los volátiles, y cristalización (EtOAc/hexanos), dan la N-(3-hidroxi-fenil)-2,2-
10 dimetil-propionamida

La N-(3-hidroxi-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (49 gramos 0 254 moles) en dicloro-metano (1 litro) se trata con dihidro-pirano (66 mililitros, 0 762 moles) y p-toluen-sulfonato de piridinio (957 miligramos, 3 8 milimoles).
15 Después de agitar durante 6 días a 25°C, se remueve el solvente y el residuo se cristaliza a partir de EtOAc/hexanos, para dar la 2,2-dimetil-N-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-fenil]-propionamida

A una solución de la 2,2-dimetil-N-[3-(tetrahydro-
20 piran-2-iloxi)-fenil]-propionamida (57 7 gramos, 208 milimoles) en tetrahydrofurano seco (500 mililitros), se le agregan N-butil-litio (325 mililitros 1 6 M en hexanos 521 milimoles) dentro de 5 minutos, de -55°C a -20°C (argón). Después de agitar durante 1 hora, se agrega éter seco (400
25 mililitros), seguido por SO₂ líquido (100 gramos) a -55°C. La

mezcla se calienta lentamente a 25°C, y se vierte en un exceso de dietilo. El precipitado se recolecta mediante filtración y se lava con éter. Este precipitado (84 gramos) se disuelve en agua (440 mililitros). Después de la adición de NaOAc (85.5 gramos, 1.04 moles) y del enfriamiento a 15°C, se agrega ácido hidroxilamin-O-sulfónico (58.8 gramos, 0.52 moles) en porciones dentro de 20 minutos, manteniendo la temperatura debajo de 20°C. La agitación a 25°C durante 15 horas es seguida por extracción con EtOAc. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora. La cromatografía (gel de sílice, hexanos/AcOEt, diferentes proporciones) da la 2,2-dimetil-N-[2-sulfamoyl-3-(tetrahydro-piran-2-iloxy)-fenil]-propionamida y la N-(3-hidroxi-2-sulfamoyl-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (ver más adelante, disociación de tetrahydro-piranyloxylo).

A una solución de la 2,2-dimetil-N-[2-sulfamoyl-3-(tetrahydro-piran-2-iloxy)-fenil]-propionamida (21.9 gramos, 61.5 milimoles) en metanol (220 mililitros), se le agrega una solución de ácido metan-sulfónico (11 mililitros) en metanol (10 mililitros) dentro de 4 minutos a 25°C. Después de agitar durante 1 hora, se remueve el solvente. El residuo se divide entre agua y EtOAc. Después del lavado con agua, NaHCO₃ al 10 por ciento, y salmuera, la evaporación de la fase orgánica secada (Na₂SO₄) dio la N-(3-hidroxi-2-sulfamoyl-fenil)-2,2-dimetil-propionamida.

Una solución de la N-(3-hidroxi-2-sulfamoyl-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (15.2 gramos, 55.9 milimoles) y dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida (9.7 mililitros, 72.6 milimoles) en dimetil-formamida (65 mililitros), se agita a 60°C durante 1 hora. Los volátiles se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (21.8 gramos) disuelto en dicloro-metano (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 1/1) da la N-(2-([1-dimetil-amino-met-(E)-iliden]-sulfamoyl)-3-hidroxi-fenil)-2,2-dimetil-propionamida.

Una solución de la N-(2-([1-dimetil-amino-met-(E)-iliden]-sulfamoyl)-3-hidroxi-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (600 miligramos, 1.84 milimoles) en dimetil-formamida (4 mililitros) se trata a 70°C con bromuro de alilo (217 microlitros, 2.57 milimoles) y K₂CO₃ (380 miligramos) durante 45 minutos con agitación. Después de la evaporación del solvente, el residuo se divide entre agua y EtOAc. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora, produciendo la N-(3-aliloxi-2-([1-dimetil-amino-met-(E)-iliden]-sulfamoyl)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida.

Una solución de la N-(3-aliloxi-2-([1-dimetil-amino-met-(E)-iliden]-sulfamoyl)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (387 miligramos, 1.05 milimoles) en etanol (12 mililitros) y 12 gotas de HCl concentrado (aproximadamente 0.2 mililitros) se pone a reflujo durante 36 horas. Después de la evaporación del solvente, el residuo se divide entre amoníaco (pH de 10 a

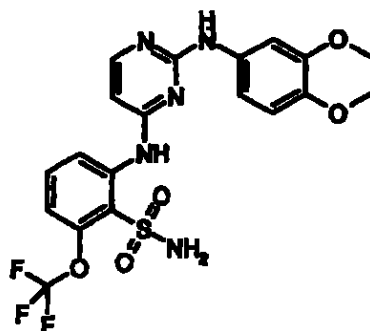
11) y EtOAc La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se
evapora La cromatografía (gel de sílice EtOAc/hexanos =
2:1) proporcionó la N-(3-aliloxy-2-sulfamoyl-fenil)-2,2-dimetil-
propionamida conteniendo algo de N-(3-aliloxy-2-sulfamoyl-
5 fenil)-2,2-dimetil-propionamida El tratamiento de este
material con etanol (20 mililitros) y HCl concentrado (2
mililitros) durante 30 horas a temperatura de reflujo, y el
procesamiento como anteriormente dan la N-(3-aliloxy-2-
sulfamoyl-fenil)-2,2-dimetil-propionamida

10

**C 2-aliloxy-6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-
ilamino]-bencen-sulfonamida**

Una solución de 6-sililoxy-2-amino-fenil-sulfonamida
(38 miligramos, 0.166 milimoles) y 4-cloro-2-(3,4-dimetoxi-
15 fenil-amino)-pirimidina (44.2 miligramos, 0.166 milimoles) en
2-propanol (5 mililitros) y HCl 1N (333 microlitros) se pone a
reflujo durante 105 minutos La mezcla de reacción se divide
entre amoníaco (pH de 10 a 11) y EtOAc La capa orgánica se
seca (Na_2SO_4) y se concentra La precipitación con
20 éter/hexanos da la 2-aliloxy-6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil-amino)-
pirimidin-4-ilamino]-bencen-sulfonamida deseada
MS (ESI) 458 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 456 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

**Ejemplo 6 2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-
25 ilamino]-6-trifluoro-metoxi-bencen-sulfonamida**

47
42

A (4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina

La (4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina se prepara como se describe para el Ejemplo 1, paso A, utilizando 3,4-dimetoxi-fenil-amina en lugar de 3,4,5-trimetoxi-fenil-amina

B 2-amino-6-trifluoro-metoxi-bencen-sulfonamida

A una solución de 3-trifluoro-metoxi-nitro-benceno (4 0 gramos, 20 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (60 mililitros), se le agrega yoduro de trimetil-hidrazinio (4 4 gramos, 22 milimoles), y se enfría a 0°C. Se agrega KOt-Bu en porciones. Después de agitar durante 4 horas a 25°C, se agrega agua helada, se ajusta el pH de 2 a 3 con una solución de HCl, la mezcla se extrae con EtOAc, y se lava con salmuera, seguido por secado (Na₂SO₄) y evaporación del solvente. La cromatografía (gel de sílice, CH₂Cl₂/hexano = 1 1) dio la 2-nitro-6-trifluoro-metoxi-fenil-amina

La 2-nitro-6-trifluoro-metoxi-fenil-amina (1 0 gramos, 4 5 milimoles) se disuelve en AcOH (1 mililitro) y se agrega al HCl concentrado (10 mililitros). La mezcla se enfría a 0°C, y se agrega NaNO₂ disuelto en agua (1 mililitro), y

entonces la solución se agita durante 30 minutos. Después de la filtración, la solución se agrega a -5°C a una emulsión de AcOH (4.5 mililitros) saturada con SO_2 y CuCl_2 (180 miligramos, 1.2 milimoles) en agua (0.3 mililitros). Después de agitar durante 1 hora, se agrega agua, la mezcla se extrae con EtOAc, y se lava con salmuera seguido por secado (Na_2SO_4) y evaporación del solvente. El residuo se disuelve en acetonitrilo (3 mililitros), y se agrega a una solución de NH_3 concentrado (20 mililitros). Después de agitar durante 2 horas, el acetonitrilo se remueve, y el residuo se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y el solvente se evapora. La cromatografía (gel de sílice, CH_2Cl_2 hasta $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95/5$) dio la 2-nitro-6-trifluoro-metoxi-bencen-sulfonamida.

Una mezcla de la 2-nitro-6-trifluoro-metoxi-bencen-sulfonamida (300 miligramos, 1.0 milimoles), Pd (al 10 por ciento) sobre carbón (60 miligramos), metanol (20 mililitros), y agua (1 mililitro), se hidrogena a 25°C durante 3 horas. El Pd se remueve mediante filtración, el solvente se evapora, y el residuo se cristaliza a partir de dietil-éter/hexano, para dar la 2-amino-6-dimetil-amino-bencen-sulfonamida.

C 2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-6-trifluoro-metoxi-bencen-sulfonamida

La 2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-6-trifluoro-metoxi-bencen-sulfonamida se prepara

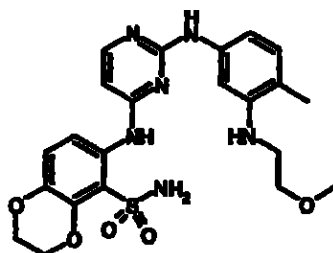
como se describe en el Ejemplo 1, paso C, utilizando 4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina y la 2-amino-6-trifluoro-metoxi-bencen-sulfonamida

MS (ESI) 486 [M+H]⁺

5

Ejemplo 7 Amida del ácido 6-{2-[3-(2-metoxi-etil-amino)-4-metil-fenil-amino]-pirimidin-4-ilamino}-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico

10



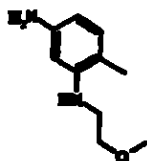
La amida del ácido 6-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-
2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico (151 miligramos,
0 44 milimoles) y N³-(2-metoxi-etil)-4-metil-bencen-1,3-
diamina (72 miligramos, 0 40 milimoles), se suspenden en
dioxano (1 1 mililitros) Se agrega HCl 1N (1 1 mililitros), y
la solución se calienta a 90°C durante 6 horas Después de
enfriar a temperatura ambiente, se agregan una solución
saturada de NaHCO₃, y acetato de etilo, las capas se
separan, y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato
de etilo Las fases orgánicas combinadas se lavan con
salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, y el solvente se remueve
al vacío Después de la cromatografía (acetato de etilo), se

25

obtiene el producto puro como cristales blancos, $MH^+ = 487$

La $N^*3^*-(2\text{-metoxi-etil})\text{-4-metil-bencen-1,3-diamina}$, utilizada como bloque de construcción en la preparación del compuesto del Ejemplo 7, se puede obtener como sigue

5



Se mezclan K_2PO_4 (2.13 gramos, 10 milimoles), 3-bromo-4-metil-anilina (930 miligramos, 5 milimoles), CuI (50 miligramos, 0.25 milimoles), y N,N -dietil-2-hidroxi-benzamida, y se ponen en una autoclave que se ha purgado con argón. Se agrega 2-metoxi-etil-amina (3.75 gramos, 50 milimoles), y la autoclave se calienta a $90^\circ C$ durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan H_2O (50 mililitros), NH_4OH (2.5 mililitros), y acetato de etilo (50 mililitros), y se separan las capas. La fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , y el solvente se remueve al vacío. Después de la cromatografía (hexano/acetato de etilo = 4/2), se obtiene el producto puro como un aceite color café, $MH^+ = 181$.

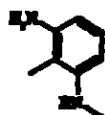
15

20

Los bloques de construcción de anilina monometilada, útiles en la síntesis de compuestos adicionales de la invención, se pueden preparar como sigue

25

2,N-dimetil-bencen-1,3-diamina



Se agrega NaH (720 miligramos, 16.5 milimoles) a una solución de 2-metil-3-nitro-anilina (2.28 gramos, 15 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros). Después de 5 agitar a temperatura ambiente durante 50 minutos, se agrega yoduro de metilo (4.86 gramos, 33 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agregan H₂O y acetato de etilo, las capas se separan, y la 10 capa acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, y se secan sobre Na₂SO₄. El solvente se remueve al vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía (ciclohexano/CH₂Cl₂ = 4/3), para proporcionar el producto metilado 15 como cristales amarillos, MH⁺ = 167.

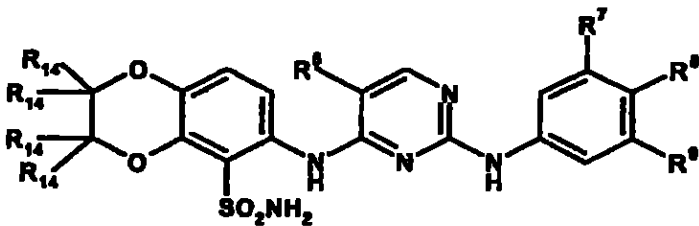
Bajo una atmósfera de argón los cristales anteriores se disuelven en etanol (15 mililitros), se agregan Pd/C (85 miligramos, al 10 por ciento) y borohidruro de sodio (387 miligramos, 10.2 milimoles), y la mezcla de reacción se 20 agita durante 3.5 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración a través de Celite, y de la remoción del solvente al vacío, el residuo se disuelve en H₂O y acetato de etilo. Las capas se separan, y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas 25 se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, y el solvente

5/2
47

se remueve al vacio Se obtiene la 2,N-dimetil-bencen-1,3-diamina como un aceite negro, MH⁺ = 136

Los compuestos de la Fórmula X₁

5



10

en donde R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁴ son como se definen en la Tabla 1, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores, pero utilizando los materiales de partida apropiados

TABLA 1

15

20

25

Ej	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁴	Datos MS		
						*ES+	*ES-	*Ei
8	-H	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	473 2	471 3	
9	-H	-O-(CH ₂) ₂ -pipendino	-H	-H	-H	527 2	525 2	
10	-H	-H	-CH=N-NH-		-H	440 1	438.2	
11	-H	-O-(CH ₂) ₂ -(4-metil-piperazin1-ilo)	-H	-H	-H	542 2	540 3	
12	-H	-O-(CH ₂) ₂ -morfolino	-H	-H	-H	529 2	527 3	
13	-Br	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		-H	532/534		
14	-H	4-metil-piperazin-1-ilo	-H	-H	-H	498		
15	-Br	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	582/584		
16	-Br	-O-(CH ₂) ₂ -pipendino	-H	-H	-H	605/607		

5

10

15

20

25

17	-H	-OCH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	473 1	471 2	472 5
18	-F	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	508		
19	-H	-O-CH ₂ -(tetrahydro-furan-2-ilo)	-H	-H	-H	500 2	498 2	499 5
20	-H	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H			
21	-H	-O-CH ₂ -(5-metil-isoxazol-3-ilo)	-H	-H	-H	511 1	509 2	510 5
22	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H		502	
23	-CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -pipendino	-H	-H	-H		539	
24	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	430 4	428 4	429 5
25	-H	-OCH ₃	-C(O)-O-CH(CH ₃)-CH ₃	-H	-H	516 1	514 2	515 6
26	-H	4-metil-piperazin-1-ilo	-OCH ₃	-H	-H	528 1	526 2	
27	-H	-OCH ₃	-(CH) ₅		-H	480 1		479 5
28	-H	-OCH ₃	-N=(CH) ₅		-H	481		480 5
29	-H	pipendino	-OCH ₃	-H	-H	513 2	511 2	
30	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	460 2	458 2	
31	-H	-H	-H	-H	-H	400 1	398 1	
32	-H	-OCH ₃	-NH-CH ₃	-H	-H	459 1	457 1	458 5
33	-H	morfolino	-OCH ₃	-H	-H	515 1	513 2	
34	-H	-O-CH ₂ -C(O)-O-CH(CH ₃)-CH ₃	-H	-H	-H	516 1	514 2	515 6
35	-H	-O-CH ₂ -(tetrahydro-	-H	-H	-H	514 1	512 2	513 6

54
49

5

10

15

20

25

		piran-2-ilo)						
36	-H	-OCH ₃	-F	-H	-H	448 1	446 2	447 5
37	-H	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	504 1	502 2	
38	-H	-O-(CH ₂) ₂ -morfolino	-OCH ₃	-H	-H	559 1	557 2	
39	-H	-O-(CH ₂) ₂ -(4-metil-piperazin-1-ilo)	-OCH ₃	-H	-H	572 1	570 2	
40	-H	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H			452	
41	-H	-O-CH ₂ -tiazol-4-ilo	-H	-H	-H	513 1	511 1	512 6
42	-H	-O-CH ₂ -(tetrahydro-furan-2-ilo)	-CH ₃	-H	-H	514 1	512 1	513 6
43	-H	-O-(CH ₂) ₂ -ciclohexilo	-H	-H	-H	526 1	524 2	
44	-H	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-F	545		
45	-H	-OCH ₃	-SCH ₃	-H	-H	476 1	474 1	475 6
46	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-F	532		
47	-H	-H	-OCH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-F	576		
48	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	414 1		
49	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	414 1		
50	-H	-O-CH ₂ -CH ₃	-H	-H	-H	444 0		
51	-H	-H	-H	-C(O)-CH ₃	-H	442 0		
52	-F	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	491		
53	-F	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H		458		

5

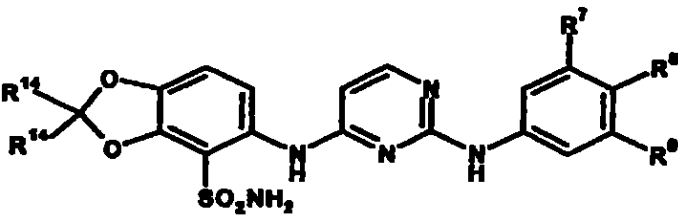
10

15

20

54	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-F	582		
55	H	-NHCH ₃	H	H	H	429		
56	H	-CH ₃	-NHCH ₃	H	H	443		
57	H	-NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₃	H	H	487		
58	H	-NHCH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	H			
59	H	-NHCH ₃	F	H	H			
60	H	-NHCH ₃	Cl	H	H			
61	H	-NHCH ₃	Br	H	H			
62	H	-CF ₃	NH ₂	H	H			
63	H	-CF ₃	-NHCH ₃	H	H			
64	H	-COOH	-NH ₂	H	H			
65	H	-NHCH ₂ CH ₃	-CH ₃	H	H			
66	H	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	H	H			
67	H	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₃	H	H			
68	H	-CH ₃	-NH- CH ₂ CH ₃	H	H			
69	H	-CH ₃	-NH- CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H			

Los compuestos de la Fórmula X₂



25

en donde R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁴ son como se definen en la Tabla 2, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores, pero utilizando los materiales de partida apropiados

5

TABLA 2

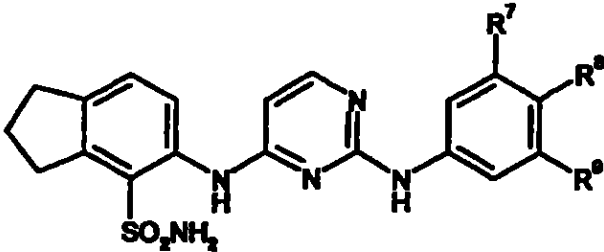
10

15

Ej	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁴	Datos MS		
					*ES+	*ES-	*EI
70	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-F	495		
71	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-F	482		
72	-H	-OCH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-F	526		
73	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	459		
74	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		-H	440		
75	-H	-OCH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-H	490		
76	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-F	512		

20

Los compuestos de la Fórmula X₃



25

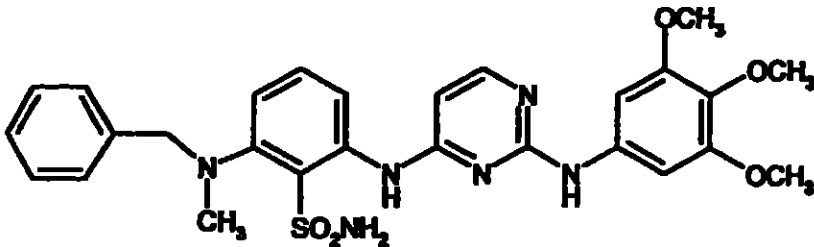
en donde R⁷, R⁸, y R⁹ son como se definen en la Tabla 2, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores, pero utilizando los materiales de partida apropiados

57
52

TABLA 3

Ej	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS		
				*ES+	*ES-	*EI
77	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	442 2	440 3	
78	-H	-CH=N-NH-		422 2	420 2	
79	-O-(CH ₂) ₂ -(4-metil-piperazin-1-ilo)	-H	-H	524 2	522 3	
80	-O-(CH ₂) ₂ -pipendino	-H	-H	509 3	507 3	
81	-O-(CH ₂) ₂ -morfolino	-H	-H	511 2	509 3	
82	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	455 2	453 3	
83	-O-(CH ₂) ₂ -pipendino	-OCH ₃	-H	539 2	537 3	
84	-O-(CH ₂) ₂ -morfolino	-OCH ₃	-H	541 2	539 2	
85	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	486 2	484 2	

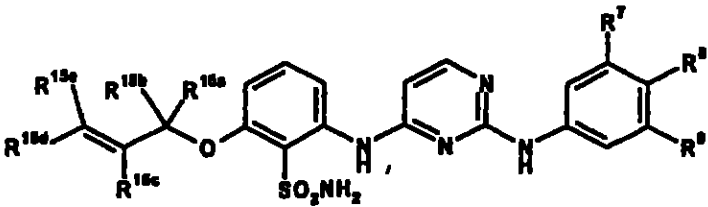
Un compuesto de la Fórmula X₄ (Ejemplo 86)



se puede preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4 pero utilizando los materiales de partida apropiados

Los compuestos de la Fórmula X₅

58
53



5 en donde R⁷, R⁸, R⁹, y R^{15a} * son como se definen en la Tabla 4, y se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores, pero utilizando los materiales de partida apropiados

TABLA 4

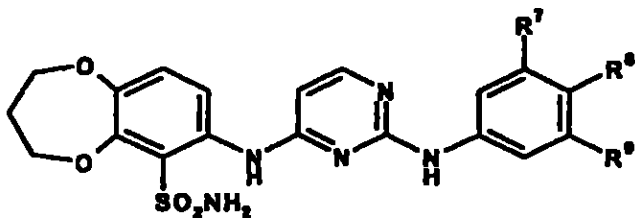
10

Ej	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ^{15a}	R ^{15b}	R ^{15c}	R ^{15d}	R ^{15e}	Datos MS	
									*ES+	*ES-
87	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H	-H	-H	-H	-H	-H	452	450
88	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-H	471	469
89	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H		490
90	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H		484
91	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H		505/503
92	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-F	-F	-F	-H	-H	512	
93	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	-F	-F	-F	512	510
94	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	-H	-F	-F	-F	525	523
95	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H	-H	-H	-F	-F	-F	505	503
96	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	476	474
97	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H	-H	-H	-F	-H	-H	470	468
98	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	489	487

25

59
34

Los compuestos de la Fórmula X₆

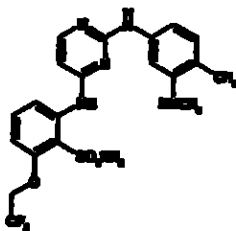


en donde R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la Tabla 5, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores, pero utilizando los materiales de partida apropiados

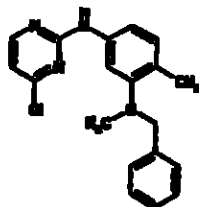
TABLA 5

Ej	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS		
				*ES+	*ES-	*EI
99	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	474 1	472 2	
100	-O-(CH ₂) ₂ -morfolino	-H	-H	543 1	541 2	
101	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	487 1	485 2	
102	-O-(CH ₂) ₂ -piperidino	-H	-H	541 2	539 2	
103	-O-(CH ₂) ₂ -(4-metil-piperazin-1-ilo)	-H	-H	556 2	554 2	

Ejemplo 104 2-[2-(4-metil-3-metil-amino-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida



a) **N³-bencil-N¹-(4-cloro-pirimidin-2-il)-4,N³-dimetil-bencen-1,3-diamina**



5

N-bencil-N,2-dimetil-5-nitro-anilina Se agrega K₂CO₃ (270 miligramos) a una solución de N,2-dimetil-5-nitro-anilina (214 5 miligramos, 1 29 milimoles) y bromuro de bencilo (0 2 mililitros, 1 7 milimoles) en dimetil-formamida (4 mililitros) La mezcla se calienta durante 12 horas a 70°C con agitación Los volátiles se evaporan a presión reducida La cromatografía del residuo (gel de sílice hexano/EtOAc, 4 1) produce la N-bencil-N,2-dimetil-5-nitro-anilina

10

N³-bencil-N³,4-dimetil-bencen-1,3-diamina

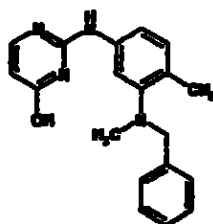
15

Se agrega dihidrato de SnCl₂ (1,117 miligramos, 4 95 milimoles) a una solución de N-bencil-N 2-dimetil-5-nitro-anilina (247 miligramos, 0 96 milimoles) en metanol (10 mililitros) y HCl concentrado (1 mililitro) Después de hervir a reflujo durante 2 5 horas, los volátiles se evaporan bajo presión reducida, y el residuo se divide entre EtOAc y agua, ajustándose el pH a aproximadamente 10 mediante la adición de NaOH 2N La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca (Na₂SO₄), y se evapora La cromatografía del residuo (gel de sílice, hexanos/EtOAc, 3 2) produce la N³-bencil-N³,4-dimetil-bencen-1,3-diamina

20

25

N³-bencil-N¹-(4-hidroxi-pirimidin-2-il)-N³,4-dimetil-bencen-1,3-diamina

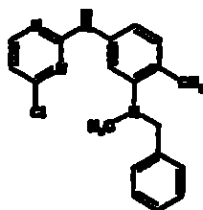


5

Una mezcla íntima de N³-bencil-N³,4-dimetil-bencen-1,3-diamina (158 miligramos 0.7 milimoles) y 4-hidroxi-2-tiometil-pirimidina (109 miligramos, 0.77 milimoles), se calienta en un baño de aceite a 160°C. Después de 3 horas, la fusión se enfría a temperatura ambiente, y se trata con MeOH. El sólido restante se recolecta mediante filtración, se lava con MeOH, y se seca, dando 65.5 miligramos (29 por ciento) de N³-bencil-N¹-(4-hidroxi-pirimidin-2-il)-N³,4-dimetil-bencen-1,3-diamina.

15

N³-bencil-N¹-(4-cloro-pirimidin-2-il)-N³,4-dimetil-bencen-1,3-diamina



20

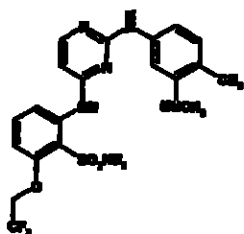
A una solución de la N³-bencil-N¹-(4-hidroxi-pirimidin-2-il)-N³,4-dimetil-bencen-1,3-diamina (72 miligramos, 0.226 milimoles) en dimetil-formamida (2 mililitros), se le agrega cloruro de clorometil-N,N-dimetil-amonio (reactivo de Vilsmeier, 49 miligramos, 2.384 milimoles).

25

milimoles) bajo argón. Después de agitar durante 20 minutos a 70°C, se agregan otros 50 miligramos (0.39 milimoles) de reactivo de Vilsmeier, y se continua la agitación a 70°C durante 13 horas. La mezcla se divide entre EtAc y una
 5 solución de NaHCO₃ 10 proz. La cromatografía del residuo de la fase orgánica (gel de sílice, CH₂Cl₂/EtOAc, 95/5), da la N³-bencil-N¹-(4-cloro-pirimidin-2-il)-N³,4-dimetil-bencen-1,3-diamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2.30 (s, CH₃-C(4)), 2.41 (s, NCH₃), 3.92 (s, NCH₂C₆H₅), 6.78 (dd, J = 8 y 2, H-C(6)), 6.92 (d, J = 2, H-C(2)), 7.14-7.23 y 7.23-7.35 (2m, H-C(5), NCH₂C₆H₅), 7.40 (d, J = 5, H-C(5')), 8.55 (d, J = 5, H-C(6')), 9.67 (s, NH).

b) 2-[2-(4-metil-3-metil-amino-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida

15



Cloruro de 2-metoxi-6-nitro-bencen-sulfonilo

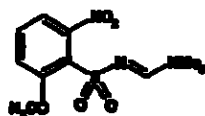
20 A una solución mecánicamente agitada de 2-metoxi-6-nitro-anilina finamente pulverizada (14.7 gramos, 87.5 milimoles) en 80 mililitros de ácido clorhídrico al 37 por ciento, se le agrega una solución de NaNO₂ (7.3 gramos, 105 milimoles) en agua (25 mililitros) de -5°C a -10°C dentro de
 25 30 minutos. Se continua la agitación a -10°C durante 30

minutos, antes de que se vierta la mezcla en una solución de CuCl (2 gramos) y CuCl₂ (2 gramos) en AcOH (100 mililitros) y agua (5 mililitros) enfriada a -10°C, la cual se ha saturado con SO₂, burbujeando gas de SO₂ a través de la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente, mediante lo cual, la temperatura se eleva a 15°C. La introducción de gas de SO₂ se continua durante 1 hora a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recolectan mediante filtración, produciendo el cloruro de 2-metoxi-6-nitro-bencen-sulfonilo

2-metoxi-6-nitro-bencen-sulfonamida

Una mezcla del cloruro de 2-metoxi-6-nitro-bencen-sulfonilo (12.8 gramos, 50.87 milimoles) e hidróxido de amonio al 25 por ciento, se centrifuga a 65°C sobre un evaporador giratorio. Después de 15 minutos, el volumen de la solución resultante se reduce a la mitad por evaporación de los volátiles a presión reducida. La recolección del precipitado mediante filtración después del enfriamiento da la 2-metoxi-6-nitro-bencen-sulfonamida

N-(1-dimetil-amino-metiliden)-2-nitro-6-metoxi-bencen-sulfonamida



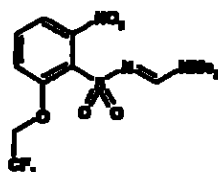
Una solución de 2-metoxi-6-nitro-bencen-sulfonamida (904 miligramos, 3.89 milimoles) y dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida (0.78 mililitros, 5.83 milimoles) en

dimetil-formamida (20 mililitros) se calienta durante 30 minutos a 60°C. La evaporación de los volátiles a 50°C bajo presión reducida, la adición de MeOH al residuo sólido y la filtración, dan la N-[1-dimetil-amino-metiliden]-2-nitro-6-metoxi-bencen-sulfonamida

N-(1-dimetil-amino-metiliden)-2-nitro-6-hidroxi-bencen-sulfonamida

A una solución de N-[1-dimetil-amino-metiliden]-2-nitro-6-metoxi-bencen-sulfonamida (956 miligramos, 3.33 milimoles) en dicloro-metano (50 mililitros), se le agrega BBr₃ (0.64 mililitros, 6.64 milimoles) con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se diluye con CH₂Cl₂, y se extrae dos veces con salmuera saturada. El secado de la fase orgánica con Na₂SO₄, la evaporación del solvente, la adición de hexanos al residuo, y la filtración, dan la N-(1-dimetil-amino-metiliden)-2-nitro-6-hidroxi-bencen-sulfonamida

N-(1-dimetil-amino-metiliden)-2-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida

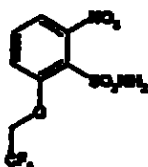


A una solución de la N-(1-dimetil-amino-metiliden)-2-nitro-6-hidroxi-bencen-sulfonamida (847 miligramos, 3.1

milimoles) en dimetil-formamida (10 mililitros), se le agrega NaH (135 miligramos, dispersión al 55 por ciento en Nujol, 3.1 milimoles) bajo argón. Después de agitar durante 15 minutos, se agrega yoduro de 2,2,2-trifluoro-etilo (2,777 miligramos, 12.4 milimoles), y se continua la agitación durante 20 horas. Los volátiles se evaporan bajo presión reducida, y el residuo se divide entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lava con salmuera saturada, se seca (Na_2SO_4), y se evapora. La cromatografía del residuo (gel de sílice, hexanos/EtOAc/acetona, 2:1:3) da la N-(1-dimetil-amino-metiliden)-2-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida.

2-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida

15



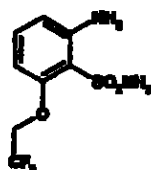
20

25

Se agregan 0.2 mililitros de HCl concentrado a una suspensión de N-(1-dimetil-amino-metiliden)-2-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida (262.9 miligramos, 0.74 milimoles) en EtOH (10 mililitros). Después de calentar a 85°C durante 19 horas, la mezcla se enfría. La filtración proporciona 130 miligramos (49 por ciento) del material de partida. El filtrado se evapora, y el residuo se pasa por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con EtOAc/hexanos = 2:1, da la 2-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-

bencen-sulfonamida

2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida



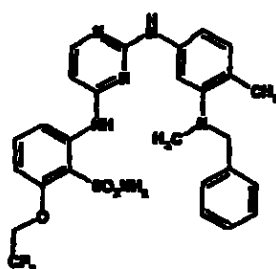
5

Se agregan 30 gramos de Pd al 10 por ciento sobre carbón, a una solución de 2-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida (63 miligramos, 0.21 milimoles) en EtOH (10 mililitros). La mezcla se agita durante 30 minutos bajo hidrógeno. El catalizador se remueve mediante filtración. La evaporación del solvente da la 2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida.

10

2-{2-[3-(bencil-amino)-4-metil-fenil-amino]-pirimidin-4-ilamino}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida

15



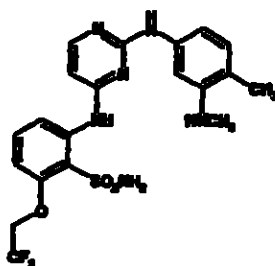
20

Una solución de 2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida (54 miligramos, 0.2 milimoles) y N³-bencil-N¹-(4-cloro-pirimidin-2-il)-N³,4-dimetil-bencen-1,3-diamina (de acuerdo con el paso a), 55 miligramos, 0.163 milimoles) en 2-propanol (6 mililitros) y HCl 1M (0.32 mililitros), se calienta bajo reflujo durante 1 hora. Los

25

solventes se evaporan, y el residuo se ajusta a un pH de 8 mediante la adición de NH_3 acuoso. La división entre EtOAc y agua, el lavado con salmuera al 10 por ciento, el secado de la fase orgánica (Na_2SO_4), la evaporación de los solventes, y la cromatografía (gel de sílice) del residuo, dan la 2-{2-[3-(bencil-metil-amino)-4-metil-fenil-amino]-pirimidin-4-ilamino}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida, eluida con EtOAc/hexanos, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 2.20 (s, $\text{CH}_3\text{C}(4'')$), 2.43 (s, NCH_3), 3.90 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.90 (q, $J = 9$, OCH_2CF_3), 6.20 (d, $J = 5$, $\text{H-C}(5')$), 6.93 y 6.97 (2d, $J = 9$, $\text{H-C}(5'')$), 7.14 - 7.20, 7.20 - 7.34, y 7.34 - 7.4 (3m, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{H-C}(6'')$, SO_2NH_2), 7.45 (t, $J = 8$, $\text{H-C}(4)$), 8.05 (d, $J = 5$, $\text{H-C}(6')$), 8.12 (db, $J = 9$, $\text{H-C}(3')$), 9.12 (b, NH), 8.9 - 10.3 (NH)

2-[2-(4-metil-3-metil-amino-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida



20

Una suspensión de 44 miligramos de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 por ciento sobre carbón en EtOH (10 mililitros) se trata con H_2 bajo agitación vigorosa. A ésta se le agregan 2-{2-[3-(bencil-metil-amino)-4-metil-fenil-amino]-pirimidin-4-ilamino}-

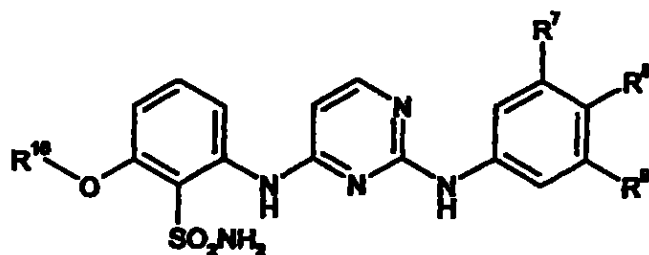
25

6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencen-sulfonamida (28 miligramos, 0 049 milimoles) y 0 1 mililitros de HCl 1M (volumen final de aproximadamente 20 mililitros) Después de agitar durante 30 minutos bajo H₂, se remueve el catalizador mediante
 5 filtración, y el residuo del filtrado se neutraliza con amoniaco, y se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, CH₂Cl₂/CH₃OH, 95 5), produciendo el compuesto del título ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1 95 (s, CH₃-C(4'')), 2 59 (d, J = 5, NHCH₃), 4 83 (q J = 5, NHCH₃), 4 90 (q, J = 9 4, OCH₂CF₃), 6 15 (d, J = 6, H-C(5')), 6 72 (d, J = 2, H-C(2')),
 10 6 75 (d, J = 8 5, H-C(5')), 6 9 (dd, J = 8 5 y 2, H-C(6')), 6 93 (d, J = 8 5, H-C(5)), 6 8 - 7 5 (b, SO₂NH₂), 7 4 (t, J = 8 5, H-C(4)), 8 03 (d, J = 6, H-C(6')), 8 23 (d, J = 8 5, H-C(3)), 8 95 (s, NH), 9 0 - 10 1 (b, NH)

15

Los compuestos de la Fórmula X₇

20



25

en donde R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son como se definen en la Tabla 6, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores, pero utilizando los materiales de partida apropiados

69
64

TABLA 6

5

10

15

20

25

EJ	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS		
					*ES+	*ES-	*EI
105	-CH ₂ -CH ₂ -O- (CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃			
106	-CH ₂ -CH ₂ -O- (CH ₂) ₂ -OCH ₃	-H	-CH=N-N(CH ₃)-				
107	-CH ₂ -Ph	-OCH ₃	-OCH ₃	H	508		
108	-CH ₂ -Ph	-H	-CH=N-N(CH ₃)-				
109	-(CH ₂) ₃ -CF ₂ -CF ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	578		
110	-(CH ₂) ₃ -CF ₂ -CF ₃	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	591		
111	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	460		
112	-CH ₂ -CF ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	500		
113	-CH ₂ -CF ₃	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	513		
114	-CHF ₂	-OCH ₃	-OCH ₃	H	468		
115	-CHF ₂	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	481		
116	-CF ₃	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	H	530		
117	-CF ₃	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		480		
118	-CF ₃	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	499		
119	-O-CH ₂ -CF ₃	-NHCH ₃	-CH ₃	H			
120	-O-CH ₂ -CH=CH ₂	-NHCH ₃	-CH ₃	H			
121	-O-CH ₂ -C≡CH	-NHCH ₃	-CH ₃	H			
122	-O-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-NHCH ₃	-CH ₃	H			

5

10

15

20

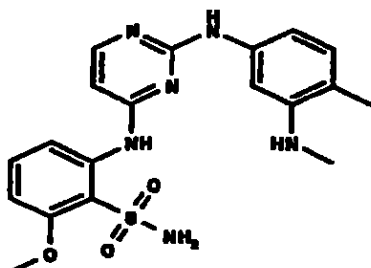
25

123	-O-CH ₂ CH ₂ -CN	-NHCH ₃	-CH ₃	H			
124	-OCH ₃	-NHCH ₃	H	H	401		
125	-OCH ₃	CH ₃	NH ₂	H	415		
126	-OCH ₃	NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	459		
127	-OCH ₃	-NHCH ₃	-CH ₂ CH ₃	H			
128	-OCH ₃	-NHCH ₃	F	H			
129	-OCH ₃	-NHCH ₃	Cl	H			
130	-OCH ₃	-NHCH ₃	Br	H			
131	-OCH ₃	CF ₃	NH ₂	H			
132	-OCH ₃	CF ₃	-NHCH ₃	H			
133	-OCH ₃	COOH	NH ₂	H			
134	-OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	H			
135	-OCH ₃	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H			
136	-OCH ₃	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H			
137	-OCH ₃	CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	H			
138	-OCH ₃	CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	H			

ES+ significa modo positivo de MS por electropulverización,
ES- significa modo negativo de MS por electropulverización,
y EL significa MS de impacto de electrones

Ejemplo 139 2-metoxi-6-[2-(4-metil-3-metil-amino-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencen-sulfonamida

5



10

15

20

A una suspensión de 2.59 gramos (8.2 milimoles) de 2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-6-metoxibencen-sulfonamida y 2.24 gramos de 4,N³-dimetil-bencen-1,3-diamina en 36 mililitros de isopropanol, se le agregan 7.3 mililitros de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se divide entre 1 litro de acetato de etilo y 1 litro de agua. La capa acuosa se ajusta a un pH ligeramente básico mediante la adición de NaHCO₃. La capa orgánica se lava una segunda vez con agua, se seca con Na₂SO₄, y se evapora parcialmente hasta un volumen de 10 mililitros. Se agregan 50 mililitros de metanol, y el producto se cristaliza para dar el compuesto del título.

Los compuestos utilizados como material de partida se pueden preparar como sigue:

a) N-(3-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propionamida

25

A una solución helada de 20 gramos (162 milimoles) de 3-metoxi-fenil-amina en 400 mililitros de dietil-

éter, se le agregan 24.9 mililitros (178 milimoles) de trietil-
amina, y lentamente dentro de 30 minutos, 23.9 mililitros
(195 milimoles) de cloruro de pivaloilo. Debido a la reacción
exotérmica, la temperatura se eleva, a pesar del
5 enfriamiento, hasta 15°C. La temperatura se deja elevándose
hasta la temperatura ambiente, y después de 1 hora la
mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con
acetato de etilo, se lava dos veces con agua y una vez con
salmuera, se seca con Na₂SO₄, y se evapora, para dar un
10 producto crudo, el cual se purifica mediante dos
cristalizaciones a partir de CH₂Cl₂/hexano, para dar la N-(3-
metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propionamida.

**b) Sal de litio del ácido 2-(2,2-dimetil-propionil-amino)-6-
metoxi-bencen-sulfínico**

15 A una solución de 15 gramos (72 milimoles) del
compuesto a) en 300 mililitros de tetrahidrofurano, se le
agregan, bajo argón y a -60°C 112.5 mililitros (180 milimoles)
de n-BuLi (1.6M en hexano). La mezcla de reacción se deja
calentándose de 0°C a +5°C, y se agita durante 2 horas. La
mezcla de reacción se enfría nuevamente hasta -60°C, y se
20 agrega una solución de 37.1 mililitros (579 milimoles) de SO₂
en dietil-éter. La mezcla de reacción se deja calentándose de
0°C a +5°C, y se agita durante 30 minutos. La mezcla de
reacción se filtra para dar la sal de litio del ácido 2-(2,2-
25 dimetil-propionil-amino)-6-metoxi-bencen-sulfínico como un

residuo sólido. El filtrado también contiene al producto, y se evapora, el residuo se disuelve en acetato de etilo, y se lava dos veces con agua, se seca con Na_2SO_4 , y se evapora, para dar producto adicional.

5 **c) N-(3-metoxi-2-sulfamoyl-fenil)-2,2-dimetil-propionamida**

A una suspensión de 21 gramos (75 milimoles) del compuesto b) en 400 mililitros de agua, se le agregan, a 0-5°C, 31.05 gramos (378 milimoles) de acetato de sodio, y en una porción, 21.34 gramos (189 milimoles) de ácido
10 hidroxilamin-orto-sulfónico. La mezcla de reacción se deja agitándose a temperatura ambiente. Se forman cristales en la mezcla de reacción. Después de 1 hora, los cristales se filtran para dar la N-(3-metoxi-2-sulfamoyl-fenil)-2,2-dimetil-propionamida. El filtrado se evapora, se disuelve en acetato
15 de etilo, y se lava dos veces con agua y una vez con salmuera, se seca con Na_2SO_4 , y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con ciclohexano acetato de etilo, 4/6, para dar producto adicional.

20 **d) 2-amino-6-metoxi-bencen-sulfonamida**

A una solución de 11 gramos (33 milimoles) del compuesto c) en 100 mililitros de 1,2-dimetoxi-etano, se le agregan 100 mililitros de HCl 6N, y se agita a 90°C durante
25 3.5 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava dos

veces con agua y una vez con salmuera. Se agrega NaOH 1N a las fases acuosas hasta un pH = 13. Esta fase acuosa básica se extrae con acetato de etilo, que se lava dos veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se seca con Na₂SO₄, y se evapora, para dar la 2-amino-6-metoxi-bencen-sulfonamida

e) Metil-(2-metil-5-nitro-fenil)-amina

A 6 gramos de NaH (al 60 por ciento en aceite mineral, 145 milimoles) en 50 mililitros de dimetoxi-etano, se le agregan, bajo argón y dentro de 10 minutos, 18.4 gramos (121 milimoles) de 2-metil-5-nitro-fenil-amina. Después de 20 minutos, se agregan 15 mililitros (242 milimoles) de yoduro de metilo. La temperatura se eleva hasta 28°C. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se agrega otra porción de 7.5 mililitros (121 milimoles) de yoduro de metilo. Después de 24 horas, se agregan lentamente 50 mililitros de agua, y la mezcla de reacción se divide entre 1 litro de CH₂Cl₂ y 1 litro de agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano, 1/3, para dar, en el orden de la elución, un residuo oleoso que contiene dimetil-(2-metil-5-nitro-fenil)-amina, la cual se desecha, y luego la metil-(2-metil-5-nitro-fenil)-amina deseada.

f) 4,N³-dimetil-bencen-1,3-diamina

A una solución de 3.44 gramos (21 milimoles) del compuesto e) en 60 mililitros de metanol, se le agregan 50 miligramos de paladio al 10 por ciento sobre carbón, y cuidadosamente 1.18 gramos de NaBH₄. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se divide entre 500 mililitros de CH₂Cl₂ y 500 mililitros de agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano, 1:1, para dar la 4-N³-dimetil-bencen-1,3-diamina.

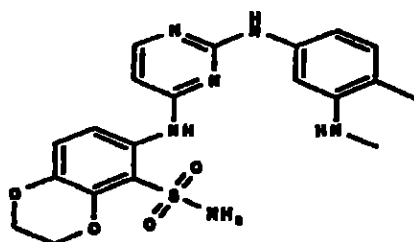
g) 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-6-metoxi-bencen-sulfonamida

A una solución de 7.57 gramos (37 milimoles) del compuesto d) y 16.73 gramos (112 milimoles) de 2,4-dicloro-pirimidina en 80 mililitros de N-metil-pirrolidona, se le agregan 43 mililitros de HCl 4M en dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 5.5 horas a 60°C. La mezcla de reacción se divide entre 1.5 litros de acetato de etilo y 1 litro de agua. La capa acuosa se ajusta a un pH ligeramente básico mediante la adición de NaHCO₃. La capa orgánica se lava una segunda vez con agua, se seca con Na₂SO₄, y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Durante la evaporación del producto que contiene las

fracciones, el producto se empieza a cristalizar. Los cristales se filtran para dar la 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-6-metoxibencen-sulfonamida.

5 **Ejemplo 140 Amida del ácido 6-[2-(4-metoxi-3-metil-amino-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico**

10



A una suspensión de 2.9 gramos (7.2 milimoles) de amida del ácido 6-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidrobenzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico y 2.0 gramos de 4,N³-dimetilbencen-1,3-diamina (compuesto del Ejemplo 102f)) en 50 mililitros de isopropanol, se le agregan 5 mililitros de HCl concentrado, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se divide entre 1 litro de acetato de etilo y 1 litro de agua. La capa acuosa se ajusta a un pH ligeramente básico mediante la adición de NaHCO₃. La capa acuosa se extrae una segunda vez con 300 mililitros de acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄ y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar, en el orden de la

15
20
25

elución, una mezcla de los dos materiales de partida y el compuesto del título. La mezcla de materiales de partida se somete nuevamente a las condiciones de reacción y al procesamiento, dando otros 1.21 gramos (rendimiento del 37 por ciento) del producto deseado.

La amida del ácido 6-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico, utilizada como material de partida, se puede preparar como sigue:

a) N-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il)-2,2-dimetil-propionamida

A una solución de 22.5 gramos (149 milimoles) de 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilamina y 25 mililitros (179 milimoles) de trietil-amina en 1 litro de dietil-éter, se le agregan, a 12°C y dentro de 10 minutos, 20 mililitros (164 milimoles) de cloruro de pivaloilo disueltos en 250 mililitros de dietil-éter. La temperatura se mantiene entre 12°C y 16°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se lava dos veces con 300 mililitros de agua, dos veces con 150 mililitros de HCl 1N, y dos veces con salmuera, se seca con Na₂SO₄, y se evapora parcialmente hasta un volumen de 80 mililitros. Esto conduce a una suspensión. Se agrega hexano, y el sólido se filtra para dar la N-(2,3-dihidro-benzo-[1,3]-dioxin-6-il)-2,2-dimetil-propionamida.

b) Sal de litio del ácido 6-(2,2-dimetil-propionil-amino)-

2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfinico

A una solución de 21.45 gramos (91 milimoles) del compuesto a) en 400 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan, bajo argón y a -50°C , 143 mililitros (228 milimoles) de N-BuLi (1.6M en hexano). La temperatura se eleva a -5°C , y luego la mezcla de reacción se agita durante 3 horas de 0°C a 3°C . Se disuelven 36 gramos (562 milimoles) de SO_2 a partir de una botella de presión, en éter a -30°C , y esta solución se agrega a la mezcla de reacción anterior a -50°C . La mezcla de reacción se deja calentándose a temperatura ambiente. Luego se agregan 1.3 litros de dietil-éter, y la mezcla se filtra. El residuo sólido se seca para dar 24.2 gramos de la sal de litio del ácido 6-(2,2-dimetil-propionil-amino)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfinico.

c) **2,2-dimetil-N-(5-sulfamoyl-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-yl)-propionamida**

A una solución de 5 gramos (16 milimoles) del compuesto b) en 30 mililitros de agua, se le agregan, a 9°C , 6.7 gramos (82 milimoles) de acetato de sodio, y 4.63 gramos (41 milimoles) de ácido hidroxilamin-orto-sulfónico. La temperatura se eleva a 24°C a pesar del enfriamiento con el baño helado. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, una solución acuosa de NaHCO_3 al 10 por ciento, y salmuera, se seca con Na_2SO_4 , y se evapora, para dar la 2,2-dimetil-N-(5-sulfamoyl-2,3-

78
74

dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il)-propionamida

d) Amida del ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico

A una solución de 7.09 gramos (22.5 milimoles) del
5 compuesto c) en 70 mililitros de 1,2-dimetoxi-etano, se le
agregan 70 mililitros de HCl 6N, y se agita a 90°C durante 2
horas. La mezcla de reacción se divide entre 600 mililitros de
CH₂Cl₂ y 500 mililitros de agua. La capa acuosa se ajusta a
un pH ligeramente básico mediante la adición de NaHCO₃. La
10 capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. Se
demuestra que el residuo es el material de partida. Las capas
acuosas se extraen más intensamente con 500 mililitros de
acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se seca con
Na₂SO₄, se evapora, y se cristaliza a partir de acetato de
15 etilo, para dar la amida del ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo-
[1,4]-dioxin-5-sulfónico. A través de cristalizaciones
repetidas combinadas con cromatografía sobre Sephadex LH-
20, utilizando metanol como eluyente, se aísla producto
deseado adicional.

**e) Amida del ácido 6-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-2,3-
20 dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico**

A una solución de 5.98 gramos (26 milimoles) del
compuesto d), y 15.5 gramos (103 milimoles) de 2,4-dicloro-
pirimidina en 120 mililitros de isopropanol, se le agregan 12
25 mililitros de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agita

80
75

durante 2 25 horas a 60°C La mezcla de reacción se divide
entre 1 litro de acetato de etilo y 1 litro de agua La capa
acuosa se ajusta a un pH ligeramente básico mediante la
adicción de NaHCO₃ La capa orgánica se seca con Na₂SO₄, y
5 se evapora parcialmente hasta 150 mililitros, y se cristaliza
para dar la amida del ácido 6-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-
2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico

Siguiendo el procedimiento indicado anteriormente,
se pueden preparar los compuestos de la Tabla 7

10

TABLA 7

15

20

25

Ej	Estructura	Nombre IUPAC	M+H ⁺
141		2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)- pirimidin-4-ilamino]-6-metoxi-bencen- sulfonamida	413
142		2-[2-(1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-6- ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-6-metoxi- bencen-sulfonamida	441
143		2-[2-(1H-indol-6-ilamino)-pirimidin-4- ilamino]-6-metoxi-bencen-sulfonamida	411

5

10

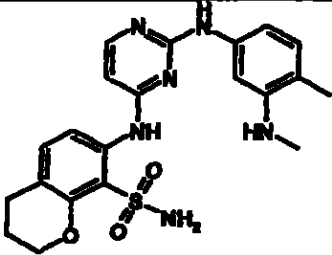
15

20

25

144		amida del ácido 6-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico	441
145		amida del ácido 6-[2-(1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico	469
146		amida del ácido 6-[2-(1H-indol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-5-sulfónico	439
147		amida del ácido 6-[2-(4-metil-3-metil-amino-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidro-benzofuran-7-sulfónico	
148		amida del ácido 6-[2-(4-metil-3-metil-amino-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-benzofuran-7-sulfónico	
149		amida del ácido 2-metil-6-[2-(4-metil-3-metil-amino-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidro-benzofuran-7-sulfónico	

82
7X

150		amida del ácido 7-[2-(4-metil-3-metil-amino-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-croman-8-sulfónico
-----	---	--

5

Los compuestos de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben valiosas propiedades farmacológicas cuando se prueban en ensayos *in vitro*, y por consiguiente, son utiles como productos farmacéuticos

10

En particular, los compuestos de la invención exhiben una actividad inhibidora de quinasa de ZAP-70 (proteína asociada con cadena zeta de 70 kD), y una actividad inhibidora de la actividad de quinasa de tirosina de la quinasa de linfoma anaplástico (ALK) y la proteína de fusión resultante de una fusión genética de nucleofosmina (NPM) y ALK (NPM-ALK), por ejemplo, como se demuestra de acuerdo con los siguientes métodos de prueba

15

1 Ensayos de Quinasa sin Células de ZAP-70

20

ZAP-70 y Lck (quinasa de proteína tirosina de células-T linfoides) están comercialmente disponibles en Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY

25

Ensayo de quinasa ZAP-70 Se determinan las actividades de los compuestos de la invención en un ensayo de quinasa ZAP-70 homogéneo, basándose en la

transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo. Dicho de una manera breve, se incubaba ZAP-70 80 nM con Lck 80 nM y ATP 4 μ M en regulador de quinasas de ZAP-70 (Tris 20 mM, pH de 7.5, Na_3VO_4 10 μ M, 5 DTT 1 mM, MnCl_2 1 mM, albúmina de suero bovino al 0.01 por ciento, Tween 20 al 0.05 por ciento) durante 1 hora a temperatura ambiente, en un tubo de polipropileno siliconizado. Luego se agrega el inhibidor selectivo PP2 de Lck (4-amino-5-(4-cloro-fenil)-7-(terbutil)-pirazolo-[3,4-d]-
10 pirimidina, Alexis Biochemicals) (concentración final de 1.2 μ M), y se incubaba durante 10 minutos adicionales. Se mezclan 10 microlitros de esta solución con los 10 microlitros del péptido biotinilado LAT-11 (enlazador para la activación de las células-T, preparado como se da a conocer en el Ejemplo 1A de la Publicación Internacional Numero WO 02/12275, 15 cuyo contenido, en particular con referencia al Ejemplo 1A, se incorpora a la presente como referencia, 1 μ M), como el sustrato, y 20 microlitros de diluciones en serie de los inhibidores, y se incuban durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción de quinasas se termina con 10 20 microlitros de una solución de EDTA 10 mM en regulador de detección (Tris 20 mM, pH de 7.5, albúmina de suero bovino al 0.01 por ciento, Tween 20 al 0.05 por ciento). La fase de detección se lleva a cabo mediante la adición de 50 25 microlitros de anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con

europio (Eu) (por ejemplo, Eu-PT66, concentración final de 0 125 nM, Advant/Wallac), y 50 microlitros de estreptavidina-aloficocianina (SA-APC, concentración final de 40 nM) en regulador de detección. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, se mide la fluorescencia, por ejemplo en el Victor2 Multilabel Counter (Wallac) a 665 nanómetros. Los valores del fondo (control bajo) se obtienen en ausencia de las muestras de prueba y de ATP, y se sustraen de todos los valores. Las señales obtenidas en ausencia de las muestras de prueba se toman como el 100 por ciento (control alto). La inhibición obtenida en la presencia de los compuestos de prueba se calcula como el porcentaje de inhibición del control alto. La concentración de los compuestos de prueba que da como resultado una inhibición del 50 por ciento (IC_{50}) se determina a partir de las curvas de respuesta a la dosis. En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores IC_{50} en el intervalo de 10 nM a 2 μ M, de preferencia de 10 nM a 100 nM. Los compuestos de los Ejemplos 11, 57, 139, 140, 141, y 144 muestran un valor IC_{50} de 16, 13, 37, 183, y 21 nM, respectivamente.

2 Ensayo de Quinasa SYK

Ciertos compuestos de la invención también muestran una actividad inhibidora de SYK determinada en un ensayo de quinasa SYK heterogéneo, basándose en la

tecnología de fluoro-inmunoensayo de lantánido mejorado por
disociación (DELFA) Este método utiliza anticuerpos anti-
fosfotirosina marcados con quelato de europio para detectar
la transferencia de fosfato mediante SYK hasta un sustrato
5 polimérico de ácido glutámico-tirosina (Glu, Tyr) recubierto
sobre placas de microtitulación como fue descrito
(Braunwalder AF, Yanwood DR, Sills MA Lipson KE
Measurement of the protein tyrosine kinase activity of c-src
using time-resolved fluorometry of europium chelates *Anal*
10 *Biochem* 1996 238(2) 159-64) Luego se cuantifica la
cantidad de fosforilación con fluorescencia mejorada por
disociación resuelta en el tiempo Dicho de una manera
breve, se recubren 100 microlitros de poli (Glu, Tyr) (4 1, 2
microgramos/mililitro en suero regulado con fosfato, PBS) en
15 placas ELISA durante la noche a temperatura ambiente La
solución de poli (Glu, Tyr) se remueve, y se agregan 250
microlitros de albumina de suero bovino al 1 por ciento en
suero regulado con fosfato durante 1 hora a temperatura
ambiente Entonces se lavan las placas tres veces con 350
20 microlitros de regulador de lavado (Tris-HCl 25 mM, pH de
7.4 conteniendo Tween al 0.03 por ciento) La reacción de
quinasa se lleva a cabo durante 1 hora a temperatura
ambiente, mezclando diluciones en serie de los inhibidores
en 30 microlitros con 30 microlitros de quinasa SYK (20
25 nanogramos/mililitro) y ATP (1 μ M) en regulador de quinasa

(Tris 20 mM, pH de 7.5, Na_3VO_4 10 μM , DTT 1 nM, MnCl_2 10 mM, MgCl_2 2 mM, albumina de suero bovino al 0.01 por ciento, Tween 20 al 0.05 por ciento) Después de lavar las placas cuatro veces como se describe anteriormente, se
5 agregan 60 microlitros de anticuerpos anti-fosfotirosina PY20 marcado con europio N1 DELFIA (Advant/Wallac) (100 nanogramos/mililitro en Tris-HCl 50 mM, pH de 7.4, NaCl 50 mM, Titriplex V 20 μM , albumina de suero bovino al 0.2 por ciento, Tween 20 al 0.05 por ciento), y se incuban durante 1
10 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavan 8 veces, y se agregan 60 microlitros de solución de mejora (Wallac). La fluorescencia se determina a 615 nanómetros (Victor2, Wallac). Se obtienen valores de control altos (señal del 100 por ciento) en ausencia de las muestras de prueba, y se
15 obtienen valores de control bajos (fondo) en ausencia de las muestras de prueba y ATP. Los controles bajos se sustraen de todos los valores. La inhibición obtenida en la presencia de los compuestos de prueba se calcula como el porcentaje de inhibición del control alto. La concentración de los
20 compuestos de prueba que da como resultado una inhibición del 50 por ciento (IC_{50}) se determina a partir de las curvas de respuesta a la dosis. En este ensayo, los compuestos activos de la invención tienen valores IC_{50} en el intervalo de 100 nM a 10 μM .

3 Ensayo de Quinasa ALK

Se mide la inhibición de la actividad de quinasa de tirosina de ALK empleando los métodos conocidos, por ejemplo utilizando el dominio de quinasa recombinante de ALK en analogía al ensayos de quinasa de VEGF-R descrito en J Wood y colaboradores, *Cancer Res* 60, 2178-2189 (2000)

Los compuestos de la invención inhiben potentemente el crecimiento de células BaF3 de murino que sobre-expresan NPM-ALK humana. La expresión de NPM-ALK se logra mediante la transfección de la línea celular BaF3 con un vector de expresión pCineo^{MR} (Promega Corp, Madison WI, EUA) que codifica para NPM-ALK, y la selección subsecuente de las células resistentes a G418. Las células BaF3 no transfectadas dependientes de IL-3 para la supervivencia celular. En contraste, las células BaF3 que expresan NPM-ALK (llamadas BaF3-NPM-ALK) pueden proliferar en ausencia de IL-3, debido a que obtienen una señal proliferativa a través de la quinasa de NPM-ALK. Por consiguiente, los inhibidores supuestos de la quinasa de NPM-ALK impiden la señal de crecimiento, y dan como resultado una actividad anti-proliferativa. La actividad anti-proliferativa de los inhibidores supuestos de la quinasa de NPM-ALK, sin embargo, se puede superar mediante la adición de IL-3, que proporciona señales de crecimiento a través de

un mecanismo independiente de NPM-ALK [Para un sistema celular análogo que utiliza quinasa FLT3, ver E Welsberg y colaboradores, *Cancer Cell*, 1, 433-443 (2002)] La actividad inhibidora de los compuestos de la Fórmula I se determina, brevemente, como sigue se transfieren células BaF3-NPM-ALK (15,000/pozo de placa de microtitulación) a placas de microtitulación de 96 pozos Los compuestos de prueba [disueltos en sulfóxido de dimetilo] se agregan en una serie de concentraciones (serie de dilución) de tal manera que la concentración final de sulfóxido de dimetilo no sea mayor al 1 por ciento (volumen/volumen) Después de la adición, las placas se incuban durante 2 días, durante lo cual, los cultivos de control sin compuesto de prueba son capaces de pasar por dos ciclos de división celular El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK se mide por medio de tñido Yopro^{MR} (T Idziorek y colaboradores, *J Immunol Methods*, 185 249-58 [1985]) se agregan a cada pozo 25 microlitros de regulador de lisis consistente en citrato de sodio 20 mM, pH de 4.0, cloruro de sodio 26.8 mM, NP40 al 0.4 por ciento, EDTA 20 mM La lisis celular se completó dentro de 60 minutos a temperatura ambiente, y la cantidad total de Yopro enlazado al ADN se determinó mediante medición utilizando el lector de 96 pozos Cytofluor (PerSeptive Biosystems) con los siguientes establecimientos Excitación (nanómetros) 485/20, y Emisión (nanómetros) 530/25

Los valores IC_{50} se determinan mediante un sistema auxiliado por computadora, utilizando la fórmula

$$IC_{50} = [(ABS_{prueba} - ABS_{inicial}) / (ABS_{control} - ABS_{inicial})] \times 100$$

5

El valor IC_{50} en estos experimentos se da como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que da como resultado un conteo de células que es 50 por ciento más bajo que aquél obtenido utilizando el control sin inhibidor. Los compuestos de la invención exhiben una actividad inhibidora con una IC_{50} en el intervalo de aproximadamente 0.01 a 1 μM .

10

4 Reacción de Linfocitos Mixtos (MLR) Allogénica

15

20

25

Los compuestos de la invención exhiben una actividad inhibidora de células-T. De una manera más particular, los compuestos de la invención impiden la activación y/o proliferación de las células-T, por ejemplo en solución acuosa, por ejemplo, como se demuestra de acuerdo con el siguiente método de prueba. Se lleva a cabo la reacción de linfocitos mixtos de dos vías de acuerdo con los procedimientos convencionales (*J Immunol Methods*, 1973, 2, 279, y Meo T y colaboradores, *Immunological Methods*, Nueva York, Academic Press, 1979, 227-39). Brevemente, las células de bazo de ratones CBA y BALB/c (1.6×10^5 células

de cada cepa por pozo en las placas de microtitulación de cultivo de tejido de fondo plano, 3.2×10^5 en total) se incuban en un medio RPMI conteniendo suero fetal de becerro al 10 por ciento, 100 Unidades/mililitro de penicilina, 100 microgramos/mililitro de estreptomicina (Gibco BRL, Basilea, Suiza), 2-mercapto-etanol 50 μ M (Fluka Buchs Suiza), y los compuestos diluidos en serie. Se llevan a cabo siete pasos de dilución triple por duplicado por compuesto de prueba. Después de 4 días de incubación, se agrega 1 μ Ci de ^{3} H-timidina. Las células se cosechan después de un período de incubación adicional de 5 horas, y se determina la ^{3} H-timidina incorporada de acuerdo con los procedimientos convencionales. Los valores de fondo (control bajo) de la reacción de linfocitos mixtos, son la proliferación de células BALB/c solamente. Los controles bajos se sustraen de todos los valores. Los controles altos, sin ninguna muestra, se toman como la proliferación del 100 por ciento. Se calcula el porcentaje de inhibición por parte de las muestras, y se determinan las concentraciones requeridas para una inhibición del 50 por ciento (valores IC_{50}). En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores IC_{50} en el intervalo de 10 nM a 10 μ M, de preferencia de 10 nM a 100 nM. El compuesto del Ejemplo 24 muestra un valor IC_{50} de 40 nM.

5 Trasplante *In vivo*

Los corazones DA (RT1n) se trasplantan heterotópicamente al abdomen de ratas Lewis receptoras anestesiadas de acuerdo con el procedimiento de trasplante convencional. Se monitorea la función del injerto palpando diariamente el corazón donador latiendo a través de la pared abdominal. El rechazo se considera como completo cuando se detiene el latido cardíaco. Se obtienen los aumentos de sobrevivencia del injerto en los animales tratados con un compuesto de la Fórmula I administrado oralmente en una dosis diaria de 1 a 30 miligramos/kilogramo dos veces al día.

Los compuestos de la invención, por consiguiente, son útiles en la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades en donde tenga un papel la inhibición de ZAP-70 y/o la inhibición de Syk, por ejemplo de las enfermedades o trastornos mediados por los linfocitos-T, los linfocitos-B, las células mástil, y/o los eosinófilos, por ejemplo rechazo agudo o crónico de alo- ó xeno-injertos de órganos o tejidos, arterioesclerosis, oclusión vascular debida a lesión vascular tal como angioplastia, restenosis, fibrosis (en especial pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tal como fibrosis renal), angiogénesis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del sistema nervioso central, tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica,

cáncer, enfermedad infecciosa tal como SIDA choque séptico o síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos lesión por isquemia/reperfusión, por ejemplo infarto de miocardio, embolia, isquemia del intestino, insuficiencia renal o choque hemorrágico, o choque traumático Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos o enfermedades autoinmunes, por ejemplo sarcoidosis, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, incluyendo condiciones tales como asma, asma intrínseco, asma extrínseco, asma por el polvo, en particular asma crónico o inveterado (asma tardío e hiper-respuesta de las vías respiratorias), bronquitis incluyendo asma bronquial, asma infantil, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, lupus de síndrome nefrótico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitus tipo I y complicaciones asociadas con la misma, diabetes mellitus de establecimiento en adultos tipo II uveítis, síndrome nefrótico, nefrosis dependiente de esteroides y resistente a esteroides, pustulosis palmoplantar, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, psoriasis, artritis psoriática, eczema atómica (dermatitis atópica) dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto, y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen

planus, penfigo penfigoide buloso, epidermólisis bulosa, urticaria, angioedemas, vasculitidas, eritemas, eosinofilias cutáneas, acné, alopecia areata, fascitis eosinofílica, ateroescclerosis, conjuntivitis queratoconjuntivitis, queratitis, 5 conjuntivitis vernal, uveítis asociada con enfermedad de Behcet, queratitis herpética, córnea cónica, síndrome de Sjogren, *dystorpha epithelialis corneae* querato-leucoma, penfigo ocular, ulcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, inflamación intraocular severa, inflamación de la 10 mucosa o de los vasos sanguíneos, tales como las enfermedades mediadas por el leucotrieno B4, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedad isquémica del intestino, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, 15 enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa), enterocolitis necrotizante, enfermedades renales, incluyendo nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, y nefropatía diabética, enfermedades nerviosas seleccionadas a partir de miositis múltiple, síndrome de 20 Guillain-Barre, enfermedad de Meniere y radiculopatía, enfermedad de colágeno incluyendo escleroderma, granuloma de Wegener y síndrome de Sjogren, enfermedades hepáticas autoinmunes crónicas, incluyendo hepatitis autoinmune cirrosis biliar primaria, y colangitis esclerosante), resección 25 de hígado parcial, necrosis aguda del hígado (por ejemplo,

necrosis causada por toxinas, hepatitis viral, choque o anoxia), cirrosis, hepatitis fulminante, psoriasis pustular, enfermedad de Behcet hepatitis crónica activa síndrome de Evans, pollinosis, hipoparatiroidismo idiopático, enfermedad de Addison, gastritis atrófica autoinmune, hepatitis lupoide, nefritis tubulointersticial, nefritis membranosa, o fiebre reumática Los compuestos de la Fórmula I son utiles para el tratamiento de tumores, por ejemplo cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer pulmonar, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio, cáncer renal, del cerebro, o gástrico, en particular (i) un tumor de mama, un tumor epidermoide, tal como un tumor epidermoide de cabeza y/o cuello o un tumor de la boca, un tumor pulmonar, por ejemplo un tumor pulmonar de células pequeñas o que no sea de células pequeñas, un tumor gastrointestinal, por ejemplo un tumor colo-rectal, o un tumor genitourinario, por ejemplo un tumor de próstata (en especial un tumor de próstata refractario a hormonas), o (ii) una enfermedad proliferativa que sea refractaria al tratamiento con otros productos quimioterapéuticos, o (iii) un tumor que sea refractario al tratamiento con otros productos quimioterapéuticos debido a resistencia a multiples fármacos También son utiles para el tratamiento de tumores del

sistema sanguíneo y linfático (por ejemplo enfermedad de Hodgkin, linfoma que no es de Hodgkin linfoma de Burkitt, linfomas relacionados con SIDA enfermedades inmunoproliferativas malignas, mieloma múltiple y neoplasmas de células de plasma malignas, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia mieloide aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de tipos de células especificados, leucemia de tipos de células no especificados otros neoplasmas malignos no especificados de tejidos linfoides, hematopoiéticos, y relacionados, por ejemplo linfoma de células grandes difuso, linfoma de células-T, o linfoma de células-T cutáneo) El cáncer mieloide incluye, por ejemplo, leucemia mieloide aguda o crónica

15 Cuando se menciona un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma, o un cáncer también se implica de una manera alternativa o en adición la metástasis en el órgano o tejido original, y/o en cualquier otra ubicación, cualquiera que sea la ubicación del tumor y/o de la metástasis

20 Para los usos anteriores, la dosificación requerida, por supuesto, variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente con

25

dosificaciones diarias de aproximadamente 0.02 a 25 miligramos/kilogramo de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo en los seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 2 gramos, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de aproximadamente 0.1 a 500 miligramos de ingrediente activo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía convencional, en particular parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, tópicamente, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. La administración tópica es, por ejemplo, a la piel. Una forma adicional de administración tópica es al ojo. Las composiciones farmacéuticas que comprendan un compuesto de la invención en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de una manera convencional, mezclándose con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden

97
92

administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo como se indica anteriormente. Estas sales se pueden preparar de una manera convencional, y exhiben el mismo orden de actividad
5 que los compuestos libres

De conformidad con lo anterior la presente invención también proporciona

(1) Un compuesto de la Fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como
10 un producto farmacéutico

(2) Un compuesto de la Fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como un inhibidor de ZAP-70 ó ALK, por ejemplo para utilizarse en
15 cualquiera de las indicaciones particulares estipuladas anteriormente en la presente

(3) Una composición farmacéutica, por ejemplo para utilizarse en cualquiera de las indicaciones estipuladas anteriormente en la presente la cual comprende un
20 compuesto de la Fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo

(4) Un método para el tratamiento de cualquier indicación particular estipulada anteriormente en la presente,
25 en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar

al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la
Fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable el mismo

(5) El uso de un compuesto de la Fórmula I ó una
sal farmacéuticamente aceptable el mismo, para la
5 fabricación de un medicamento para el tratamiento o la
prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un
papel o esté implicada la activación de ZAP-70 ó ALK, por
ejemplo como se describe anteriormente

Los compuestos de la Fórmula I se pueden
10 administrar como el unico ingrediente activo o en conjunto
con, por ejemplo como un adyuvante para, otros fármacos
por ejemplo en regímenes inmunosupresores o
inmunomoduladores, u otros agentes anti-inflamatorios por
ejemplo para el tratamiento o la prevención de rechazo agudo
15 o crónico de alo- ó xeno-injerto, o trastornos inflamatorios o
autoinmunes, un agente quimioterapéutico, o un agente anti-
infeccioso, por ejemplo un agente anti-viral, tal como, por
ejemplo, un agente anti-retroviral o un antibiótico Por
ejemplo, los compuestos de la Fórmula I se pueden utilizar
20 en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo
ciclosporina A, ISA 247, o FK-506, un inhibidor de mTOR, por
ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779,
ABT578, biolimus-7 biolimus-9, TAFA-93, AP23573, AP23464,
ó AP23841, una ascomicina que tenga propiedades
25 inmunosupresoras, por ejemplo ABT-261 ASM981, etc ,

corticosteroides, inhibidores de catepsina S ciclofosfamida, azatioprina metotrexato, leflunomida mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato-mofetil, 15-desoxi-espergualina, o un homólogo, análogo, o derivado inmunosupresor de la misma, un agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato, por ejemplo FTY720 ó un análogo del mismo, por ejemplo Y-36018, anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por ejemplo MHC CD2 CD3 CD4, CD7, CD8, CD11a/CD18, CD25, CD27, CD28, CD40, CD45 CD58, CD80, CD86, CD137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB o sus ligandos, por ejemplo CD154, o antagonistas de los mismos, otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de enlace recombinante que tenga cuando menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 ó un mutante del mismo, por ejemplo cuando menos una porción extracelular de CTLA4 ó un mutante del mismo, unida a una secuencia de proteína que no sea CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ejemplo como se designa en ATCC 68629) o un mutante de la misma, por ejemplo LEA29Y, inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo antagonistas de LFA-1 antagonistas de ICAM-1 ó -3, antagonistas de VCAM-4, o antagonistas de VLA-4, por ejemplo natalizumab (ANTEGREN®), o anticuerpos anti-quimiocina o anticuerpos anti-receptor de quimiocina, o antagonistas del receptor de quimiocina de bajo peso molecular, por ejemplo anticuerpos

anti-MCP-1

Un compuesto de la Fórmula I también se puede utilizar en combinación con otros agentes anti-proliferativos. Estos agentes anti-proliferativos incluyen, pero no se limitan a

(i) inhibidores de aromatasa, por ejemplo esteroides, en especial exemestano y formestano, y en particular no esteroides, en especial amino-glutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol, y muy especialmente letrozol,

(ii) anti-estrógenos por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, raloxigeno, y clorhidrato de raloxifeno,

(iii) inhibidores de topoisomerasa I, por ejemplo topotecano, irinotecano, 9-nitro-camptotecina, y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 de la Publicación Internacional Numero WO99/17804),

(iv) inhibidores de topoisomerasa II, por ejemplo las antraciclinas doxorrubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo CAELYX^{MR}), epirrubicina, idarrubicina, y nemorrubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida y teniposida,

(v) agentes activos en microtubulos, por ejemplo los taxanos paclitaxel y docetaxel, los alcaloides vinca, por ejemplo vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolida y epotilonas, tales como epotilona B y D,

(vi) agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, ifosfamida, y melfalano,

(vii) inhibidores de desacetilasa de histona,

(viii) inhibidores de farnesil-transferasa,

5 (ix) inhibidores de COX-2, por ejemplo celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), y lumiracoxib (COX189),

(x) inhibidores de metaloproteínasa de matriz,

(xi) inhibidores de mTOR,

(xii) anti-metabolitos anti-neoplásicos, por ejemplo
10 5-fluoro-uracilo, tegafur, capecitabina, cladribina, citarabina, fosfato de fludarabina, fluoro-uridina, gemcitabina, 6-mercapto-purina, hidroxí-urea, metotrexato, edatrexato, y sales de estos compuestos, y además ZD 1694 (RALTITREXED^{MR}), LY231514 (ALIMTA^{MR}), LY264618
15 (LOMOTREXOL^{MR}), y OGT719,

(xiii) compuestos de platina, por ejemplo carboplatina, cis-platina, y oxaliplatina,

(xiv) compuestos que reducen la actividad de quinasa de proteína y otros compuestos anti-angiogénicos,
20 por ejemplo (i) compuestos que reducen la actividad del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), (b) el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), c-Src, quinasa C de proteína, Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), quinasa de tirosina Bcr-Abl, c-kit, Flt-3, y receptor
25 del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-IR), y las

quinasas dependientes de ciclina (CDKs), (ii) imatinib, midostaurina, Iressa^{MR} (ZD1839), CGP 75166, vatalanib, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632 y KRN-633, (iii) talidomida (THALOMID) celecoxib
5 (Celebrex), SU5416 y ZD6126,

(xv) agonistas de gonadorelina, por ejemplo abarelix, goserelina, y acetato de goserelina,

(xvi) anti-andrógenos, por ejemplo bicalutamida (CASODEX^{MR}),

10 (xvii) bengamidas,

(xviii) bisfosfonatos, por ejemplo ácido etridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico, y ácido zoledrónico,

15 (xix) anticuerpos anti-proliferativos, por ejemplo trastuzumab (Herceptin^{MR}), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva^{MR}), bevacizumab (Avastin^{MR}), rituximab (Rituxan), PRO64553 (anti-CD40), y anticuerpos 2C4,

(xx) temozolomida (TEMODAL®)

20 La estructura de los agentes activos identificados por numeros de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents Internacional (por ejemplo, IMS World Publications)

25 De conformidad con lo anterior, la presente

invención proporciona, en todavía un aspecto adicional

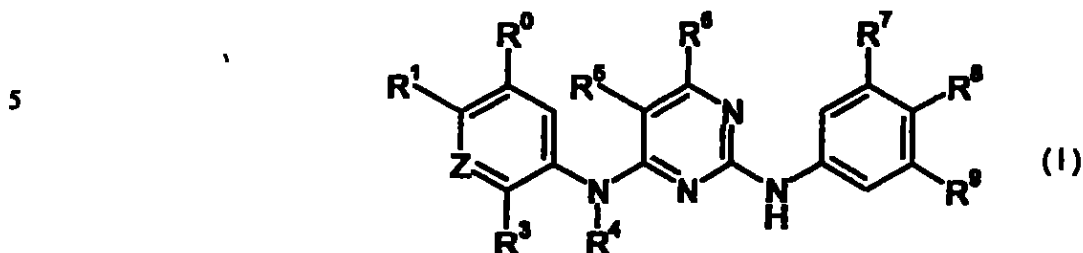
(6) Un método como se define anteriormente, el cual comprende la co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de a) un compuesto de la Fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco, por ejemplo, para utilizarse en cualquiera de las indicaciones particulares estipuladas anteriormente en la presente

(7) Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de quinasa de ZAP-70 ó ALK, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable el mismo, y una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco, por ejemplo, como se da a conocer anteriormente

Cuando se administra un inhibidor de quinasa de ZAP-70 ó ALK, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I, en conjunto con otro agente inmunosupresor y/o inmunomodulador, anti-inflamatorio, o anti-neoplástico, por ejemplo como se da a conocer anteriormente, las dosificaciones del fármaco o agente co-administrado, por supuesto, variarán dependiendo del tipo de co-fármaco o co-agente empleado, o del fármaco o agente específico utilizado, o de la condición que se esté tratando, etc

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la Fórmula I



en donde

Z es =CR²- ó =N-,

10 cada uno de R⁰, R¹, R², R³, y R⁴ es independientemente hidrógeno hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, 15 hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono hidroxil-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono que puede estar opcionalmente sustituido sobre el anillo por 20 hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, carboxilo, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

ó R³ y R⁴ forman, junto con los átomos de nitrógeno y carbono con los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, y comprenden adicionalmente 1, 2, ó 3 25 heteroátomos seleccionados a partir de N O, y S

o cada uno de R^1 , R^2 , y R^3 es independientemente halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueniloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquiniloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, halo-
5 alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxí-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, aril-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, heteroaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, nitro carboxilo, alcoxilo de 2 a 8 átomos de carbono-carbonilo, alquilo de 2 a 8 átomos de carbono-carbonilo, -N-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-C(O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,
15 -N(R^{10}) R^{11} , -CON(R^{10}) R^{11} , -SO₂N(R^{10}) R^{11} , ó -alquileno de 1 a 4 átomos de carbono-SO₂N(R^{10}) R^{11} , en donde cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, OH alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alqueniloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, halo-alqueniloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxí-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,
20
25

hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-carbonilo, aril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono que opcionalmente puede estar sustituido sobre el anillo por hidroxilo, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, carboxilo, o alcóxido de 2 a 8 átomos de carbono-carbonilo, o un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros,

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

o R^1 y R^2 forman, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, un residuo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5 a 15 miembros, en donde el residuo heterocíclico comprende 1 a 5 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S,

cada uno de R^6 y R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alquino de 2 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y

(I) cuando menos uno de R^7 , R^8 , y R^9 es

(i) halógeno, o

(ii) tetrahidropiran-2-ilmetoxilo, tetrahidro-
furan-2-ilmetoxilo, tiazol-2-ilmetoxilo, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-
il)-etoxilo, 3-piridil-metoxilo, ó fenilo, o

(iii) 2-hidroxi-etil-amino, piperazin-1-ilo, 4-
5 isopropil-piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilo, 4-
fenil-piperazin-1-ilo, ó 4-acetil-piperazin-1-ilo, o

(iv) alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-
sulfanilo, o

(v) alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-
10 alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos
de carbono, o

(II) R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 , forman respectivamente,
junto con los átomos de carbono con los que están unidos

(a) un anillo heterocíclico de 5 miembros que
15 comprende 2 átomos de nitrógeno, en donde el anillo
heterocíclico está sustituido por halógeno 2-dimetil-amino-
etilo, ó 2,2,2-trifluoro-etilo, o

(b) un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros
que comprende un átomo de nitrógeno, o

20 (c) un residuo heterocíclico de 5 a 20
miembros, en donde el residuo heterocíclico comprende de 1
a 7 átomos de oxígeno,

y en donde, en (I) hasta dos, y en (II) hasta uno,
de R^7 , R^8 , y R^9 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 8
25 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono

halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aril-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -
5 Y-R¹², en donde Y es un enlace directo, O, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, u -O-(CH₂)₁₋₈-, y R¹² es un anillo heterocíclico de 5, 6, ó 7 miembros, sustituido o insustituido, el cual comprende 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, carboxilo, (alcoxilo de 1 a 8 átomos de
10 carbono)-carbonilo, -N-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-CO-NR¹⁰R¹¹, CONR¹⁰R¹¹, -N(R¹⁰)R¹¹, -SO₂N(R¹⁰)R¹¹, ó R⁷ y R⁸, ó R⁸ y R⁹, forman respectivamente, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2, ó 3 heteroátomos
15 seleccionados a partir de N, O, y S, o un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros, o

(III) cada uno de R⁷, R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de
20 carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfanilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a
25 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de

carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1
 a 8 átomos de carbono, aril-alquilo de 1 a 8 átomos de
 carbono, $-Y-R^{12}$, en donde Y es un enlace directo O
 alquileno de 1 a 8 átomos de carbono u $-O-(CH_2)_1-8-$, y R^{12}
 5 es un anillo heterocíclico de 5, 6, ó 7 miembros, sustituido o
 insustituido, el cual comprende 1, 2, ó 3 heteroátomos
 seleccionados a partir de N, O, y S, carboxilo, (alcóxido de 1
 a 8 átomos de carbono)-carbonilo, $-N$ -(alquilo de 1 a 8
 átomos de carbono)- $CO-NR^{10}R^{11}$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-N(R^{10})(R^{11})$,
 10 $-SO_2N(R^{10})R^{11}$, ó R^7 y R^8 , ó R^8 y R^9 , forman respectivamente,
 junto con los átomos de carbono con los que están unidos, un
 residuo de heteroarilo ó heterocíclico de 5 ó 6 miembros que
 comprende 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados a partir de
 N, O, y S, o un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros, o un
 15 residuo heterocíclico de 7 a 20 miembros que comprende de 1
 a 7 átomos de oxígeno, y

(A) Z es $-CR^2-$, y

(a) R^1 y R^2 forman, junto con los átomos de
 carbono con los que están unidos, un residuo carbocíclico o
 20 heterocíclico no aromático de 5 a 15 miembros, en donde el
 residuo heterocíclico comprende de 1 a 5 heteroátomos
 seleccionados a partir de N, O, y S, o

(b) R^1 y R^2 forman juntos un residuo de la
 fórmula $-C(CH_3)=CH-O-$, $-CH=CH-NH-$ ó $-N=C(CH_3)-C(CH_3)=N-$,

25 ó

(c) R^1 y R^2 forman juntos un residuo de la fórmula $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ y R^3 es $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ o

(d) R^2 es

(i) fluoro-alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono que comprende 2 a 5 átomos de fluor, o

(ii) alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o

(iii) alqueniloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, o

(iv) halo-alqueniloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, o

(v) benciloxilo, o

(vi) $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{R}^{13})$, en donde R^{13} es metilo o bencilo, o

(vii) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

(B) Z es $=\text{N}-$,

o una sal del mismo

20

2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es $=\text{CR}^2$, y R^3 es $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde uno de R^7 , R^8 , y R^9 es $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, y uno de los restantes es H, halógeno, COOH , CF_3 , o alquilo de 1 a 4

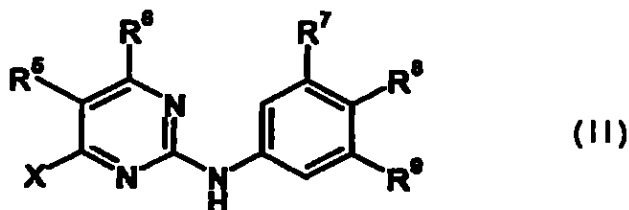
25

átomos de carbono, ó R^7 y R^8 , ó R^8 y R^9 respectivamente forman, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, un residuo de heteroarilo o heterocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2, ó 3 heteroátomos

5 4 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^1 y R^2 forman, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, un residuo heterocíclico de 5 a 15 miembros que comprende de 1 a 5 átomos de oxígeno

10 5 Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula I, el cual comprende

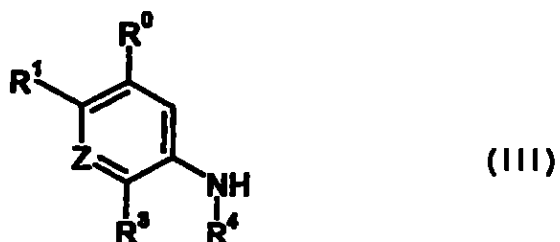
a) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II



15

en donde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 son como se definen anteriormente, y X es un grupo saliente, de preferencia halógeno, tal como cloro, bromo, o yodo, o metil-sulfanilo, con un compuesto de la Fórmula III

20

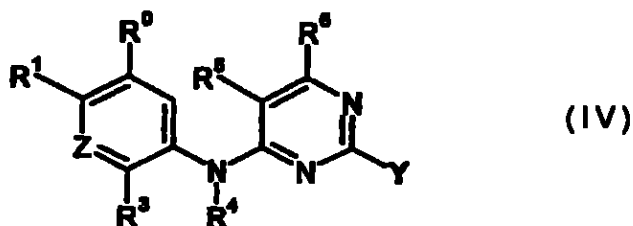


25

en donde R^0 , R^1 , R^3 , R^4 , y Z son como se definen anteriormente, o

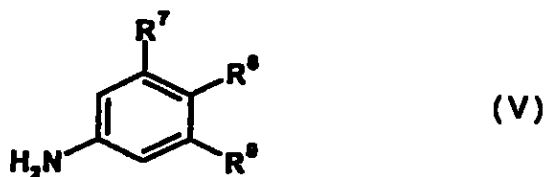
142
192

b) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula
IV



5 en donde R⁰, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, y Z son como se
definen anteriormente, e Y es un grupo saliente, de
preferencia halógeno, tal como cloro, bromo, o yodo, o metil-
10 sulfanilo,

con un compuesto de la Fórmula V



15 en donde R⁷, R⁸, y R⁹ son como se definen
anteriormente,

y recuperar el compuesto resultante de la Fórmula I
en forma libre o en la forma de una sal, y cuando se
requiera, convertir el compuesto de la Fórmula I obtenido en
20 forma libre, hasta la forma de sal deseada, o *viceversa*

6 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación
1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para
utilizarse como un producto farmacéutico

25 7 Una composición farmacéutica, la cual

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

5 8 El uso de un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la preparación de una composición farmacéutica para utilizarse en trastornos o enfermedades en donde tenga un papel la inhibición de ZAP-70

10 9 Una combinación que comprende un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia de fármaco

15 10 Un método para prevenir o tratar trastornos o enfermedades en donde tenga un papel la inhibición de ZAP-70, en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente de una manera
20 concomitante o en secuencia con una cantidad terapéuticamente efectiva de una segunda sustancia de fármaco

25

109 H4

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 March 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/026158 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 405/12
239/48 405/14 413/14 417/14 403/12 A61K 31/506

VON MATT, Anette [DE/CH] Fichtstrasse 38 CH-4105
Biel Benken (CH); WALLISER, Louis [FR/FR] Rue de
Hagenthal 26, F-68230 Leymen (FR); ZENKE, Gerhard
[DE/DE] Adolf-Grattacker Strasse 8, 79618 Rheinfelden
(DE).

(21) International Application Number
PCT/EP2004/010348

(22) International Filing Date
15 September 2004 (15.09.2004)

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

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
0321710.6 16 September 2003 (16.09.2003) GB
0414440.8 28 June 2004 (28.06.2004) GB

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

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW) Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

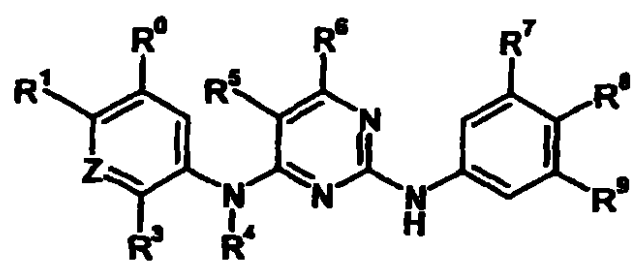
(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BAENTELL, Rolf
[CH/CH] Davidbodenstrasse 64 CH-4056 Basel (CH);
BERNHARD, Marie, Claude [FR/FR] Rue de Kuffis
48, F-68480 Wolschwiller (FR); BUEHLMAYER, Peter
[CH/CH] Hangstrasse 18, CH-4144 Arlesheim (CH);
COOKE, Nigel, Graham [GB/CH] Tichelengraben 13,
CH-4104 Oberwil (CH); DUTHALER, Rudolf [CH/CH]
Grenzhaldenweg 17 CH-4126 Bettingen (CH); HINTER-
DING, Klaus [DE/DE] Am Oelbachgraben 6, 79599
Wittlingen (DE); THOMA, Gebhard [DE/DE] Talweg
32 79540 Lörnach (DE); VAN ELS, Maurice [NL/FR]
26, Rue de Wentzwiler F-68230 Buschwiller (FR)

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: 2,4-DI (HETERO) ARYL AMINO PYRIMIDINE DERIVATIVES AS ZAP 70 AND/OR SYK INHIBITORS



(1)

(57) Abstract Disclosed are pyrimidine
derivatives of formula (I) wherein R⁰, R¹, R²
to R⁹ and Z have a signification as indicated
in claim 1 which have ZAP 70 and/or Syk
inhibitory activities

WO 2005/026158 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010348

110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/12 C07D239/48 C07D405/14 C07D413/14 C07D417/14
C07D403/12 A61K31/506

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

B. FIELDS SEARCHED

Missions documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/063794 A2 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC , USA) 7 August 2003 (2003-08-07) p 140, point 7 3) synthesis of 2,4-pyrimidinediamines claims 1,29,62, table 1	1-10
X	WO 03/018021 A1 (AMGEN INC , USA) 6 March 2003 (2003-03-06) examples page 186, lines 15-20, claims 1,38,42,52	1-10
X	WO 01/64656 A1 (ASTRAZENECA AB, SWED , ASTRAZENECA UK LTD) 7 September 2001 (2001-09-07) examples, claims 1,9	1-7
	—/—	

☒ 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 relating 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, each 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

18 January 2005

Date of mailing of the international search report

28/01/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Schuenacher, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010348

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/39101 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED, UK) 6 July 2000 (2000-07-06) claim 1, examples 185-223	1-7
X	WO 00/12485 A1 (ZENECA LIMITED, UK) 9 March 2000 (2000-03-09) claim 1, examples 93-96	1-7
X	US 5 958 935 A (DAVIS, PETER DAVID ET AL) 28 September 1999 (1999-09-28) claims 1,2, examples 1,2,5,10,13,15,19,22	1-10
X	US 6 093 716 A (DAVIS PETER DAVID ET AL) 25 July 2000 (2000-07-25) examples column 21, lines 38-50, claims 1-7	1-10
X	US 6 114 333 A (DAVIS PETER DAVID ET AL) 5 September 2000 (2000-09-05) examples column 31, lines 12-24, claims 1-6	1-10
X	WO 01/60816 A (AMGEN INC) 23 August 2001 (2001-08-23) Table 1, compounds 2,25,31 or 54-57 page 61, claim 1, example 19	1-10
X	WO 03/030909 A (BOYER STEPHEN, CHEN JIANQING (US), CLARK ROGER B (US), FAN JIANMEI (U) 17 April 2003 (2003-04-17) claim 1, examples 1-7,12,14,15,17,18,20, tables 1,2	1-7
X	GHOSH D ET AL "2,4-BIS(ARYLAMINO)-5-METHYLPYRIMIDINES AS ANTIMICROBIAL AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY WASHINGTON, US, vol 10, no 5, March 1967 (1967-03), page 974, XP001000379 ISSN 0022-2623 table I	1-5
X	GHONEIM K M ET AL "SYNTHESIS AND EVALUATION OF SOME 2-, 4- AND 2,4-DI-SUBSTITUTED-6-METH YLPYRIMIDNE DERIVATIVES FOR ANTIMICROBIAL ACTIVITY" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, CALCUTTA, IN, vol 63, no 10, October 1986 (1986-10), pages 914-917, XP000985005 ISSN 0019-4522 compounds 2a)-2c and 2e)	1-5
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/010348

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GHOSH D "2,4-BIS(ARYLAMINO)-6-METHYL PYRIMIDINES AS ANTIMICROBIAL AGENTS" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, CALCUTTA, IN, vol 58, no 5, May 1981 (1981-05), pages 512-513, XP000918018 ISSN 0019-4522 table I	1-5
P,X	WO 03/078404 A1 (NOVARTIS A -G , SWITZ , NOVARTIS PHARMA G M B H) 25 September 2003 (2003-09-25) claims 1,7, examples 1-4, tables 1-14	1-10
P,X	WO 2004/056786 A2 (PFIZER PRODUCTS INC , USA) 8 July 2004 (2004-07-08) claims 1,10-14, example 1	1-7
P,X	WO 2004/074244 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP , NEEB MICHAEL J (US), DAVIS-WARD RONDA (US),) 2 September 2004 (2004-09-02) claims 1,21,22, examples 11,24-28,39	1-7
E	WO 2004/080980 A1 (NOVARTIS A -G , SWITZ , NOVARTIS PHARMA G M B H) 23 September 2004 (2004-09-23) page 16, paragraph 3 - page 17, paragraph 5, claim 1, examples 2,3	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/010348

118
113

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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 claim 10 is 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 dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). ○

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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/EP2004/010348

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03063794	A2	07-08-2003	CA 2474277 A1 07-08-2003
		EP 1471915 A2 03-11-2004	
		US 2004029902 A1 12-02-2004	
		EP 1468510 A2 20-10-2004	
		EP 1468511 A2 20-10-2004	
		EP 1467646 A1 20-10-2004	
		WO 03063333 A1 31-07-2003	
		WO 03061449 A1 31-07-2003	
		WO 03063390 A2 31-07-2003	
		WO 03063391 A2 31-07-2003	
		US 2003137264 A1 24-07-2003	
		US 2003137263 A1 24-07-2003	
		US 2003142982 A1 31-07-2003	
		US 2003170033 A1 11-09-2003	
		WO 2004014382 A1 19-02-2004	
WO 03018021	A1	06-03-2003	US 2004063705 A1 01-04-2004
		CA 2457838 A1 06-03-2003	
		EP 1427421 A1 16-06-2004	
WO 0164656	A1	07-09-2001	AU 3397901 A 12-09-2001
		BR 0108879 A 29-04-2003	
		CA 2398887 A1 07-09-2001	
		CN 1416423 T 07-05-2003	
		EP 1278735 A1 29-01-2003	
		JP 2003525279 T 26-08-2003	
		MX PA02007581 A 13-12-2002	
		NO 20024126 A 29-08-2002	
		NZ 520502 A 28-05-2004	
		US 2003181474 A1 25-09-2003	
		ZA 200206192 A 26-11-2003	
WO 0039101	A1	06-07-2000	AT 277020 T 15-10-2004
		AU 763091 B2 10-07-2003	
		AU 1874300 A 31-07-2000	
		BR 9916590 A 23-10-2001	
		CA 2352896 A1 06-07-2000	
		CN 1335838 T 13-02-2002	
		DE 69920509 D1 28-10-2004	
		EP 1140860 A1 10-10-2001	
		JP 2002533446 T 08-10-2002	
		NO 20013038 A 22-08-2001	
		NZ 512118 A 29-08-2003	
		US 6593326 B1 15-07-2003	
		ZA 200104413 A 29-08-2002	
WO 0012485	A1	09-03-2000	AU 5438299 A 21-03-2000
		EP 1107957 A1 20-06-2001	
		JP 2002523497 T 30-07-2002	
US 5958935	A	28-09-1999	AU 7631496 A 11-06-1997
		DE 69627179 D1 08-05-2003	
		DE 69627179 T2 29-01-2004	
		EP 0862560 A1 09-09-1998	
		ES 2195020 T3 01-12-2003	
		WO 9719065 A1 29-05-1997	
		US 6235746 B1 22-05-2001	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2004/010348

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6093716 A	25-07-2000	AU 4308397 A EP 0929549 A1 WO 9811095 A1 JP 2001500153 T	02-04-1998 21-07-1999 19-03-1998 09-01-2001
US 6114333 A	05-09-2000	AT 233256 T AU 732155 B2 AU 4954097 A CA 2269095 A1 DE 69719350 D1 DE 69719350 T2 EP 0934304 A1 ES 2193362 T3 WO 9818782 A1 JP 2001503047 T US 6552029 B1	15-03-2003 12-04-2001 22-05-1998 07-05-1998 03-04-2003 04-12-2003 11-08-1999 01-11-2003 07-05-1998 06-03-2001 22-04-2003
WO 0160816 A	23-08-2001	AU 3704101 A CA 2400447 A1 CN 1429222 T EP 1257546 A1 HU 0301117 A2 JP 2003532635 T WO 0160816 A1 US 2003199534 A1 US 2002052386 A1 ZA 200206386 A	27-08-2001 23-08-2001 09-07-2003 20-11-2002 29-12-2003 05-11-2003 23-08-2001 23-10-2003 02-05-2002 26-11-2003
WO 03030909 A	17-04-2003	WO 03030909 A1	17-04-2003
WO 03078404 A1	25-09-2003	CA 2479133 A1 EP 1487805 A1	25-09-2003 22-12-2004
WO 2004056786 A2	08-07-2004	WO 2004056807 A1 NL 1025067 A1 NL 1025071 A1 US 2004220177 A1	08-07-2004 22-06-2004 22-06-2004 04-11-2004
WO 2004074244 A	02-09-2004	WO 2004074244 A2	02-09-2004
WO 2004080980 A1	23-09-2004	NONE	

31 Jan. 2005 116

PCT PS Copy

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

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

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

28/01/2005

Applicant's or agent's file reference

TX/4-33363A

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No

PCT/EP2004/010348

International filing date
(day/month/year)

15/09/2004

Applicant

NOVARTIS AG

- 1 ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are 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 and the written opinion of the International Searching Authority are 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 Reminders

Shortly after the expiration of 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.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date but only in respect of some designated Offices, 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) otherwise the applicant must within 20 months from the priority date perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office see the PCT Applicant's Guide Volume II National Chapters and the WIPO Internet site

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) 340-3018

Authorized officer

Federico Bonomelli

122
117

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 purpose 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 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been 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 295(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.

123
118

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 inclusions 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 to 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 48.4)

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.

Consequences 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).

Consequences 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 Office, 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 TX/4-33363A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below	
International application No. PCT/EP2004/010348	International filing date (day/month/year) 15/09/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/09/2003
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 8 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, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

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

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

2, 4 DI (HETERO) -ARYLAMINO-PYRIMIDINE DERIVATIVES AS ZAP-70 AND/OR SYK INHIBITORS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

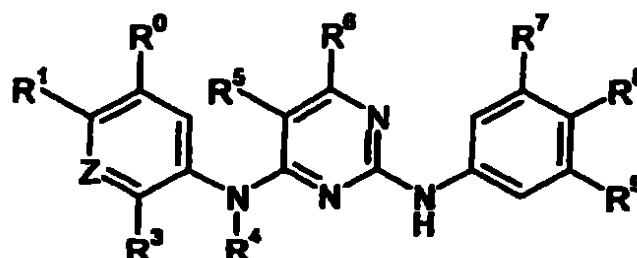
International application No

PCT/EP2004/010348

125
120

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

Disclosed are pyrimidine derivatives of formula



wherein R⁰, R¹, R² to R⁹ and Z have a signification as indicated in claim 1, which have ZAP-70 and/or Syk inhibitory activities.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010348

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/12 C07D239/48 C07D405/14 C07D413/14 C07D417/14
C07D403/12 A61K31/506

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/063794 A2 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC , USA) 7 August 2003 (2003-08-07) p 140, point 7 3) synthesis of 2,4-pyrimidinediamines claims 1,29,62, table 1	1-10
X	WO 03/018021 A1 (ANGEN INC , USA) 6 March 2003 (2003-03-06) examples page 186, lines 15-20, claims 1,38,42,52	1-10
X	WO 01/64656 A1 (ASTRAZENECA AB, SWED , ASTRAZENECA UK LTD) 7 September 2001 (2001-09-07) examples, claims 1,9	1-7
	-/-	

☒ 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 claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O document referring to an oral disclosure use exhibition or other means
- P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- & document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 January 2005

Date of mailing of the international search report

28/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5018 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tr 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/010348

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/39101 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED, UK) 6 July 2000 (2000-07-06) claim 1, examples 185-223	1-7
X	WO 00/12485 A1 (ZENECA LIMITED, UK) 9 March 2000 (2000-03-09) claim 1, examples 93-96	1-7
X	US 5 958 935 A (DAVIS, PETER DAVID ET AL) 28 September 1999 (1999-09-28) claims 1,2, examples 1,2,5,10,13,15,19,22	1-10
X	US 6 093 716 A (DAVIS PETER DAVID ET AL) 25 July 2000 (2000-07-25) examples column 21, lines 38-50, claims 1-7	1-10
X	US 6 114 333 A (DAVIS PETER DAVID ET AL) 5 September 2000 (2000-09-05) examples column 31, lines 12-24, claims 1-6	1-10
X	WO 01/60816 A (AMGEN INC) 23 August 2001 (2001-08-23) Table 1, compounds 2,25,31 or 54-57 page 61, claim 1, example 19	1-10
X	WO 03/030909 A (BOYER STEPHEN, CHEN JIANQING (US), CLARK ROGER B (US), FAN JIANMEI (U) 17 April 2003 (2003-04-17) claim 1, examples 1-7,12,14,15,17,18,20, tables 1,2	1-7
X	GHOSH D ET AL "2,4-BIS(ARYLAMINO)-5-METHYLPYRIMIDINES AS ANTIMICROBIAL AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY WASHINGTON, US, vol 10, no 5, March 1967 (1967-03), page 974, XP001000379 ISSN 0022-2623 table I	1-5
X	GHONEIM K M ET AL "SYNTHESIS AND EVALUATION OF SOME 2-, 4- AND 2,4-DI-SUBSTITUTED-6-METH YLPYRIMIDNE DERIVATIVES FOR ANTIMICROBIAL ACTIVITY" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, CALCUTTA, IN, vol 63, no 10, October 1986 (1986-10), pages 914-917, XP000985005 ISSN 0019-4522 compounds 2a)-2c and 2e)	1-5
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/010348

128

123

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GHOSH D "2,4-BIS(ARYLAMINO)-6-METHYL PYRIMIDINES AS ANTIMICROBIAL AGENTS" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, CALCUTTA, IN, vol 58, no 5, May 1981 (1981-05), pages 512-513, XP000918018 ISSN 0019-4522 table I	1-5
P,X	WO 03/078404 A1 (NOVARTIS A -G , SWITZ , NOVARTIS PHARMA G M B H) 25 September 2003 (2003-09-25) claims 1,7, examples 1-4, tables 1-14	1-10
P,X	WO 2004/056786 A2 (PFIZER PRODUCTS INC , USA) 8 July 2004 (2004-07-08) claims 1,10-14, example 1	1-7
P,X	WO 2004/074244 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP , NEEB MICHAEL J (US), DAVIS-WARD RONDA (US),) 2 September 2004 (2004-09-02) claims 1,21,22, examples 11,24-28,39	1-7
E	WO 2004/080980 A1 (NOVARTIS A -G , SWITZ , NOVARTIS PHARMA G M B H) 23 September 2004 (2004-09-23) page 16, paragraph 3 - page 17, paragraph 5, claim 1, examples 2,3	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2004/010348

129
124

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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 claim 10 is 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 dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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/EP2004/010348

130

125

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03063794	A2	07-08-2003	CA 2474277 A1 07-08-2003
		EP 1471915 A2 03-11-2004	
		US 2004029902 A1 12-02-2004	
		EP 1468510 A2 20-10-2004	
		EP 1468511 A2 20-10-2004	
		EP 1467646 A1 20-10-2004	
		WO 03063333 A1 31-07-2003	
		WO 03061449 A1 31-07-2003	
		WO 03063390 A2 31-07-2003	
		WO 03063391 A2 31-07-2003	
		US 2003137264 A1 24-07-2003	
		US 2003137263 A1 24-07-2003	
		US 2003142982 A1 31-07-2003	
		US 2003170033 A1 11-09-2003	
		WO 2004014382 A1 19-02-2004	
WO 03018021	A1	06-03-2003	US 2004063705 A1 01-04-2004
		CA 2457838 A1 06-03-2003	
		EP 1427421 A1 16-06-2004	
WO 0164656	A1	07-09-2001	AU 3397901 A 12-09-2001
		BR 0108879 A 29-04-2003	
		CA 2398887 A1 07-09-2001	
		CN 1416423 T 07-05-2003	
		EP 1278735 A1 29-01-2003	
		JP 2003525279 T 26-08-2003	
		MX PA02007581 A 13-12-2002	
		NO 20024126 A 29-08-2002	
		NZ 520502 A 28-05-2004	
		US 2003181474 A1 25-09-2003	
		ZA 200206192 A 26-11-2003	
WO 0039101	A1	06-07-2000	AT 277020 T 15-10-2004
		AU 763091 B2 10-07-2003	
		AU 1874300 A 31-07-2000	
		BR 9916590 A 23-10-2001	
		CA 2352896 A1 06-07-2000	
		CN 1335838 T 13-02-2002	
		DE 69920509 D1 28-10-2004	
		EP 1140860 A1 10-10-2001	
		JP 2002533446 T 08-10-2002	
		NO 20013038 A 22-08-2001	
		NZ 512118 A 29-08-2003	
		US 6593326 B1 15-07-2003	
		ZA 200104413 A 29-08-2002	
WO 0012485	A1	09-03-2000	AU 5438299 A 21-03-2000
		EP 1107957 A1 20-06-2001	
		JP 2002523497 T 30-07-2002	
US 5958935	A	28-09-1999	AU 7631496 A 11-06-1997
		DE 69627179 D1 08-05-2003	
		DE 69627179 T2 29-01-2004	
		EP 0862560 A1 09-09-1998	
		ES 2195020 T3 01-12-2003	
		WO 9719065 A1 29-05-1997	
		US 6235746 B1 22-05-2001	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010348

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6093716	A	25-07-2000	AU 4308397 A 02-04-1998
		EP 0929549 A1 21-07-1999	
		WO 9811095 A1 19-03-1998	
		JP 2001500153 T 09-01-2001	
US 6114333	A	05-09-2000	AT 233256 T 15-03-2003
		AU 732155 B2 12-04-2001	
		AU 4954097 A 22-05-1998	
		CA 2269095 A1 07-05-1998	
		DE 69719350 D1 03-04-2003	
		DE 69719350 T2 04-12-2003	
		EP 0934304 A1 11-08-1999	
		ES 2193362 T3 01-11-2003	
		WO 9818782 A1 07-05-1998	
		JP 2001503047 T 06-03-2001	
		US 6552029 B1 22-04-2003	
WO 0160816	A	23-08-2001	AU 3704101 A 27-08-2001
		CA 2400447 A1 23-08-2001	
		CN 1429222 T 09-07-2003	
		EP 1257546 A1 20-11-2002	
		HU 0301117 A2 29-12-2003	
		JP 2003532635 T 05-11-2003	
		WO 0160816 A1 23-08-2001	
		US 2003199534 A1 23-10-2003	
		US 2002052386 A1 02-05-2002	
		ZA 200206386 A 26-11-2003	
WO 03030909	A	17-04-2003	WO 03030909 A1 17-04-2003
WO 03078404	A1	25-09-2003	CA 2479133 A1 25-09-2003
			EP 1487805 A1 22-12-2004
WO 2004056786	A2	08-07-2004	WO 2004056807 A1 08-07-2004
			NL 1025067 A1 22-06-2004
			NL 1025071 A1 22-06-2004
			US 2004220177 A1 04-11-2004
WO 2004074244	A	02-09-2004	WO 2004074244 A2 02-09-2004
WO 2004080980	A1	23-09-2004	NONE

PATENT COOPERATION TREATY

132
127

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To

see form PCT/ISA220

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

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/010348

International filing date (day/month/year)
15 09 2004

Priority date (day/month/year)
16 09 2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D405/12 C07D239/48 C07D405/14 C07D413/14, C07D417/14 C07D403/12 A81K31/506

Applicant
NOVARTIS AG

1 This opinion contains indications relating to the following items

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

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") However this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered

If this opinion is as provided above considered to be a written opinion of the IPEA the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together where appropriate with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later

For further options, see Form PCT/ISA220.

3 For further details see notes to Form PCT/ISA220

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx 523856 epmu d
Fax +49 89 2399 4465

Authorized Officer

Schuemacher A

Telephone No. +49 89 2399-7818



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/EP2004/010348

123
128

Box No 1 Basis of the opinion

- 1 With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- 2 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of
 - a type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b format of material
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
- 3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate were furnished
- 4 Additional comments

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/EP2004/010348

134
129

Box No II Priority

1 ☐ The following document has not been furnished

☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66 7(a))

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66 7(b))

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2 ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64 1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3 ☒ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17 1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4 Additional observations, if necessary

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/EP2004/010348

135
130

Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

because

☒ the said international application, or the said claims Nos 10 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 whole application or for said claims Nos

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions

☐ See separate sheet for further details

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

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	
	No	Claims	1-10
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-9
	No	Claims	

2 Citations and explanations
see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

- 1 Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70 10)**
and / or
- 2 Non-written disclosures (Rules 43bis 1 and 70 9)**
see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims description and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made

see separate sheet

137
132

Re Item III

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

Claim 10 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT)

Re Item V

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

1 The following documents are referred to in this communication

- D1 WO 03/063794 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC , USA) 7 August 2003
- D2 WO 03/018021 A (AMEN INC , USA) 6 March 2003
- D3 WO 01/64656 A (ASTRAZENECA AB, SWED & UK LTD) 7 September 2001
- D4 WO 00/39101 A (ASTRAZENECA UK LIMITED, UK) 6 July 2000
- D5 WO 00/12485 A (ZENECA LIMITED, UK) 9 March 2000
- D6 US-A-5 958 935 (DAVIS, PETER DAVID ET AL) 28 September 1999
- D7 US-A-6 093 716 (DAVIS PETER DAVID ET AL) 25 July 2000
- D8 US-A-6 114 333 (DAVIS PETER DAVID ET AL) 5 September 2000
- D9 WO 01/60816 A (AMEN INC) 23 August 2001
- D10 WO 03/030909 A (BOYER STEPHEN , CHEN JIANQING (US), CLARK ROGER B (US), FAN JIANMEI (U) 17 April 2003
- D11 GHOST D ET AL , JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol 10, no 5, March 1967 , page 974, XP001000379 ISSN 0022-2623
- D12 GHONEIM K M ET AL, JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, vol 63, no 10, October 1986 (1986-10), pages 914-917, XP000985005
- D13 GHOST D , JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, vol 58, no 5, May 1981, pages 512-513, XP000918018

2 NOVELTY, ARTICLE 33(2) PCT:

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 is not new in the sense of Article 33(2) PCT

In fact, D1-D13 anticipate the subject-matter of claim 1 in that they disclose specific examples of compounds falling within the scope of current claim 1

138
133

- in D1, see p 140, 7 3) synthesis of the 2,4-pyrimidinediamine compounds
- in D2, see the examples, e g ex 1, p 86
- in D3, examples 1-17 or 20-35
- in D4, several examples among them e g, examples 185-223
- in D5, several examples among them e g, examples 93-96
- in D6-D8, see the examples
- in D9, see e g in table 1, compounds 2, 25, 31 or 54-57
- in D10, examples 1-7, 12, 14,15,17,18 or 20
- in D11, compounds of Table I
- in D12, compounds 2a)-2c) and 2e)
- in D13, compounds of Table I

3. INVENTIVE STEP, ARTICLE 33(3) PCT

The present application is related to 2,4-pyrimidinediamines as ZAP-70 and/or Syk receptors inhibitors which are useful in the treatment of diseases and disorders mediated by T-lymphocytes, B lymphocytes, mast cells and/or eosinophils, the treatment of CNS diseases, infectious diseases, chronic inflammatory disorders, autoimmune diseases and for treating tumors (see p 41-42 of the present application)

Documents D1,D2, D6-D9 describe also 2,4-pyrimidinediamines for use in the prophylaxis and treatment of immune, hyperproliferative or inflammatory disorders

The compounds disclosed in these documents do not only have the same structure as the claimed compounds but also present the same biological activity, namely they are kinases inhibitors such as ZAP-70 or Syk-inhibitors (see claim 62 in D1, pp 186, I 15-20 in D2, the abstracts of D6-D8 and example 19, p 61 in D9)

The compounds of independent claim 1 as well as their use in the treatment of a disease which responds to the inhibition of ZAP-70 and/or Syk receptor have been anticipated by these documents. Starting from these documents, the skilled person, faced with the problem of providing further ZAP-70 and/or Syk receptors inhibitors, would have been unambiguously led to prepare the compounds of the present application

It is not at present apparent which part of the application could serve as a basis for a new, allowable claim, because no difference of the subject-matter of the claims vis-à-vis the state of the art could be identified. Furthermore, there is no appropriate information that clarify where an inventive step lies in the application and which unexpected effect is associated with it. The present application is therefore not considered to meet the criteria of Art 33(3) PCT

Dependent claims 2-10 do not contain any features which, in combination with the features

of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step (Article 33(2) and (3) PCT)

4 INDUSTRIAL APPLICABILITY

For the assessment of the present claim 10 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO03078404	25 09 2003	14 03 2003	15 03 2002
WO2004/056786	08 07 2004	17 12 2003	20 12 2002
WO2004/074244	02 09 2004	11 02 2004	20 02 2003
WO2004/080980	23 09 2004	12 03 2004	14 03 2003

These documents are all related to 2,4-diaminopyrimidines compounds useful as anticancer agents.

Re Item VIII

The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claim 1 has got no clear formulation. There are in claim 1 several definitions of the radicals R^0 - R^9 followed by different separately definitions concerning R^1 with R^2 , R^3 with R^4 , R^7 with R^8 or R^8 with R^9 . It is not clear how the different definitions of R^0 - R^4 are linked to the definitions of R^7 - R^9 (possibilities (I) to (III)) or how these definitions R^7 - R^9 (possibilities (I) to (III)) are linked to the possibilities (A) and (B) concerning Z and R^1 - R^2 . The combinations or sub-combinations of different radicals are formulated in such an unclear manner that it is believed that they concern preferred embodiments of compounds which should be reformulated in further claims dependent to claim 1.

FOLIOS 140 y 141 PARA TARJETERO 2006 06 30

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06 - 027687

Fecha 21 DE MARZO DE 2 006

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 Bogotá D C Los mismos

Facultad para deslstr y sustituir SI

Revisado Jramos

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

142
136

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06027607 00000000

Folios 141.

Fecha (MD): 2006-03-21 14:13:40

Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE INCI 411 PRESENTAR

Dependencia: ENEB DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (☒)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒		()	(☒)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud ☒		()	(☒)
-Descripción de la invención ☒		()	(☒)
Dibujos de ser estos pertinentes. ☒		()	(☒)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ☒		()	(☒)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

marzo 21 de 2006.

14A
143
132

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No	06 27687
	Solicitud internacional	EP2004/010348
	Fecha inicio fase nacional	16/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	

07145

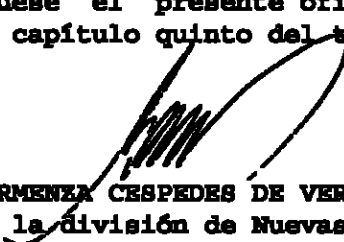
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1 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

2 Pago por excedente de palabras para publicación en la gaceta de propiedad industrial

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 No 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 7 JUL 2006 jramos