



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

06 388/35

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO **5-ARILPIRIMIDINAS COMO AGENTES ANTICÁNCER**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 31/505, 31/506, A61P 35/00, C07D 239/42, 239/48.**

71. SOLICITANTE **WYETH HOLDINGS CORPORATION**

DOMICILIO **MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

22. BOGOTÁ, D.C. **21 ABR 2006** **T.P 53.215**

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-038135-00000-0000 Fec: 2006-04-21 18:01:02
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 287

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

24-04-06

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH HOLDINGS CORPORATION

Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
NJ 07940, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.Lugar de Constitución: Estado de Maine,
Estados Unidos de América

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: ZHANG, Nan; AYRAL-KALOUSTIAN, Semiramis y NGUYEN, Thai, Hiep.

Dirección: 214-10 64th Avenue, Bayside, NY 11364; 484 Carrollwood Drive,
Tarrytown, NY 10591 y 4-53 Hartley Place, Fair Lawn, NJ 07410.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/030682

Fecha: 17/09/04

Publicación Internacional No. WO 2005/030216 A1

Fecha: 07/04/05

⑥

Título (54) 5-ARILPIRIMIDINAS COMO AGENTES ANTICÁNCER

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/505, 31/506, A61P 35/00, C07D 239/48, 239/48

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

24/09/03

(31) Número de Solicitud

60/505,487

⑨

Comprobante de Pago No. 06-18,339

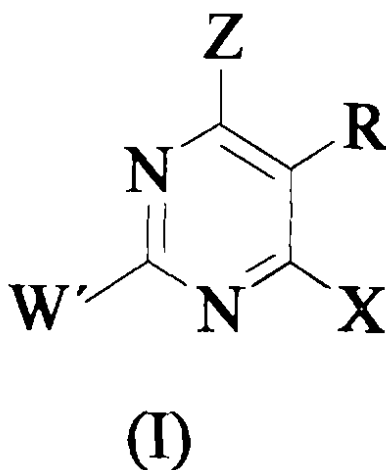
Fecha: 7 Marzo de 2006

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ 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)
- ☐ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Opinión escrita de la autoridad de la búsqueda Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLORED A RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.890.713 Gasaquen T.P. 63.216

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-038136-00000-0000 Fea: 2008-04-21 18:01:02
Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Evt 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 287

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 18.339
FECHA : MARZO 7 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309449	07/03/2006	5,816,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

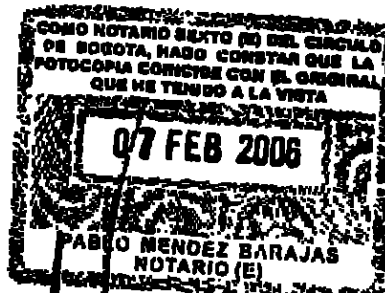
TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-581
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 8 de febrero de 2005



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario

CERTIFICADO

- | | |
|---|--------------------------------|
| 5. en Trenton, New Jersey | 6. el día 7 de octubre de 2004 |
| 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey | |
| 8. No. A210246 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
- Hay un sello dorado.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 10 P 10:39

plab

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

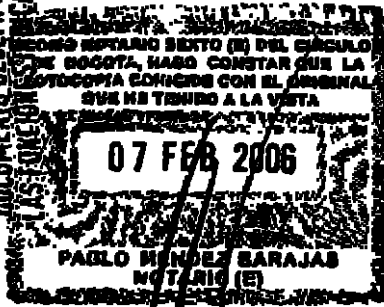
283160

Anita Escobar

CUYA FIRMA APARECE EN EL

DOCUMENTO DESEMPENAN

LAS FUNCIONES ENCARGADAS



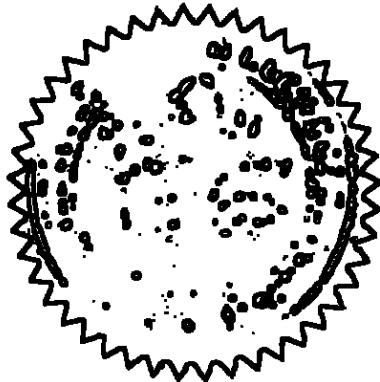
CERTIFIED

COMO NOTARIO ENTIENDE (S) DEL CIRCULO
DE SOCIEDAD, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENIDO A LA VISTA

07/FEB 2006

PABLO MENOZZ BARAJAS
NOTARIO (E)

- John



Los abajo firmados, WYETH HOLDINGS CORPORATION, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Maine, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07940,
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistirse, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, WYETH HOLDINGS CORPORATION, a corporation organized and existing under the laws of State of Maine, United States of America.

domiciled at Five Giralda Farms, Madison,
State of New Jersey 07940,
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them, before the Office of Industrial Property, having consented that the copy of this document shall be filed with the original.

Given and signed this 6th day of October 2004,
Wyeth Holdings Corporation

William H. Calnan
Assistant Secretary

07 FEB 2006

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

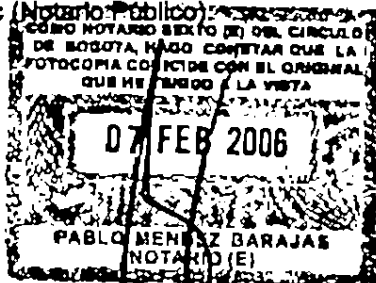
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004, compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de WYETH HOLDINGS CORPORATION la
compañía nombrada en el documento que antecede,
una sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes del Estado de Maine, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Madison, Condado de Morris, Estado de New Jersey,
Estados Unidos de América, legalmente constituida
para un período de duración que aún no ha
terminado, que ejerce su objeto social; conforme a
las leyes del Estado de Maine, Estados Unidos de
América; que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en la ciudad de Augusta,
Estado de Maine, con fecha 23 de Julio, 1907
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público)



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

On this 6th day of October, 2004, personally
came William H. Calnan, to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Assistant Secretary of WYETH HOLDINGS
CORPORATION the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
State of Maine, United States of America, domiciled
at the City of Madison, County of Morris, State of New
Jersey, United States of America, legally constituted
for a period of tenure not yet expired, which exercises
its corporate purposes according to the laws of State
of Maine, United States of America; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at the
city of Augusta, State of Maine, under date of
July 23, 1907 and hereby certifies that under the laws
of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Integrating Culture, Technology & Art

7

Expediente No		No de Unidades	No de Folios
Item			
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	+	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

arte final

4

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AM101357	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/030682	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17/09/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 24/09/2003
Solicitante WYETH HOLDINGS CORPORATION		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional. Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>3</u> hojas. ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)). b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla 1. 2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así: 5. Respecto al resumen, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad. 6. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención. b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará en el resumen.		

Folio 8 extracto
Folios 9 y 10 originales

Q

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/030682

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC7 A61K 31/505 A61K31/506 A61P35/00 C07D239/42 C07D239/48		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC7 A61K A61P C07D		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-Intemo, Data CHEM ABS, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 01/96314 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 20 de diciembre de 2001 (2001-12-20) citado en la solicitud página 1, línea 4-página 2, línea 14 página 13, línea 25-página 14; línea 27 página 21, línea 8-página 22, línea 24 página 29, líneas 24-39 reivindicaciones 1-6, 9, 10	1-76
A	WO 02/074753 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 26 de septiembre de 2002 (2002-09-26) citado en la solicitud página 1, línea 5-página 2, línea 23 página 20, líneas 42-45 página 21-página 24; tabla A página 36-página 44; tabla 1 página 24, línea 14-página 25, línea 16 reivindicaciones 1-10.	1-76
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
2 de Febrero de 2005		14/02/2005
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Bazzanini, R

Forma PCT/ISA/210 (hoja segunda) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US2004/030682**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 1-26, 67-70 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/030682

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0196314	A1 20-12-2001	AU 778913 B2 AU 7056401 A BR 0111594 A CA 2412010 A1 CN 1443174 T CZ 20024041 A3 EP 1289963 A1 HU 0300649 A2 JP 2004503542 T SK 17452002 A3 US 2004147744 A1 US 2003088096 A1 ZA 200210070 A	23-12-2004 24-12-2001 15-04-2003 20-12-2001 17-09-2003 16-04-2003 12-03-2003 28-07-2003 05-02-2004 03-06-2003 29-07-2004 08-05-2003 12-12-2003
WO 02074753	A 26-09-2002	BG 108174 A BR 0207975 A CA 2440405 A1 CZ 20032475 A3 EE 200300448 A WO 02074753 A2 EP 1373222 A2 HU 0400210 A2 JP 2004525133 T MX PA03008121 A SK 11422003 A3 US 2004116429 A1	30-09-2004 15-06-2004 26-09-2002 17-12-2003 16-02-2004 26-09-2002 02-01-2004 30-08-2004 19-08-2004 12-12-2003 06-04-2004 17-06-2004

Forma PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (enero 2004)

ATENT COOPERATION TREATY

PCT

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM101357	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 6 below.	
International application No. PCT/US2004/030682	International filing date (day/month/year) 17/09/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/09/2003
Applicant WYETH HOLDINGS CORPORATION		

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 3 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 sequences 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:

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/US2004/030682

13

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/505 A61K31/506 A61P35/00 C07D239/42 C07D239/48

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 A61K A61P 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, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/96314 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 20 December 2001 (2001-12-20) cited in the application page 1, line 4 - page 2, line 14 page 13, line 25 - page 14, line 27 page 21, line 8 - page 22, line 24 page 29, lines 24-39 claims 1-6,9,10	1-76
A	WO 02/074753 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 26 September 2002 (2002-09-26) cited in the application page 1, line 5 - page 2, line 23 page 20, lines 42-45 page 21 - page 24; table A page 36 - page 44; table 1 page 24, line 14 - page 25, line 16 claims 1-10	1-76



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

B document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 February 2005

Date of mailing of the international search report

14/02/2005

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 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bazzanini, R

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/030682

14

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 claims 1-26, 67-70 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are 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/US2004/030682

15

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0196314	A1	20-12-2001	AU 778913 B2	23-12-2004
			AU 7056401 A	24-12-2001
			BR 0111594 A	15-04-2003
			CA 2412010 A1	20-12-2001
			CN 1443174 T	17-09-2003
			CZ 20024041 A3	16-04-2003
			EP 1289963 A1	12-03-2003
			HU 0300649 A2	28-07-2003
			JP 2004503542 T	05-02-2004
			SK 17452002 A3	03-06-2003
			US 2004147744 A1	29-07-2004
			US 2003088096 A1	08-05-2003
			ZA 200210070 A	12-12-2003
WO 02074753	A	26-09-2002	BG 108174 A	30-09-2004
			BR 0207975 A	15-06-2004
			CA 2440405 A1	26-09-2002
			CZ 20032475 A3	17-12-2003
			EE 200300448 A	16-02-2004
			WO 02074753 A2	26-09-2002
			EP 1373222 A2	02-01-2004
			HU 0400210 A2	30-08-2004
			JP 2004525133 T	19-08-2004
			MX PA03008121 A	12-12-2003
			SK 11422003 A3	06-04-2004
			US 2004116429 A1	17-06-2004

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

7 de Abril de 2005 (07.04.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/030216 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: A61K 31/505,
31/506, A61P 35/00, C07D 239/42, 239/48

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/030682

(22) Fecha de Registro Internacional: 17 de Septiembre de 2004
(17.09.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/505,487 24 de Septiembre de 2003 (24.09.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados, excepto
US): WYETH HOLDINGS CORPORATION
[US/US]: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventores: y

(75) Inventor/Solicitante (para US solamente): ZHANG, Nan
[CN/US]: 214-10 64th Avenue, Bayside, NY 11364 (US).
AYRAL-KALOUSTIAN, Semiramis [US/US]: 484
Carrollwood Drive, Tarrytown, NY 10591 (US). NGUYEN,
Thai, Hiep [CA/US]: 4-53 Hartley Place, Fair Lawn, NJ 07410
(US).

(74) Agentes: CALNAN, William, H. et al.; Wyeth
Patent Law Department, Five Giralda Farms,
Madison, NJ 07940 (US).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra
manera, para toda clase de protección nacional
requerida): AB, 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, HR, 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.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera
para toda el área de protección regional requerida):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)

Europa (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).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente
(Regla 4.17 (i)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, 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, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG)

- relativo al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud
anterior (Regla 4.17 (iii)) para las siguientes designaciones 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,
HR, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,
MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: 5-ARILPirimidinas COMO AGENTES ANTICÁNCER

(57) Resumen: Esta invención se refiere a ciertos compuestos de 5-arilpirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y composiciones que contienen estos compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde los compuestos son agentes anti-cáncer útiles para el tratamiento de cáncer en mamíferos. Esta invención se refiere además a un método para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumores cancerosos y enfermedades asociadas en un mamífero y proporciona además un método para el tratamiento o prevención de tumores cancerosos que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR, en un mamífero en necesidad del mismo método que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. De manera más específica, la presente invención se refiere a un método de tratamiento o inhibición del crecimiento de células de tumores cancerosos y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo por promoción de polimerización de microtúbulo que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 April 2005 (07.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/030216 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/505,
31/506, A61P 35/00, C07D 239/42, 239/48

(21) International Application Number:
PCT/US2004/030682

(22) International Filing Date:
17 September 2004 (17.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/505,487 24 September 2003 (24.09.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
HOLDINGS CORPORATION [US/US]; Five Giralda
Furns, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ZHANG, Nan
[CN/US]; 214-10 64th Avenue, Bayside, NY 11364 (US).
AYRAL-KALOUSTIAN, Semiramia [US/US]; 484 Car-
rollwood Drive, Tarrytown, NY 10591 (US). NGUYEN,
Thai, Hiep [CA/US]; 4-53 Hartley Place, Fair Lawn, NJ
07410 (US).

(74) Agents: CALNAN, William, H. et al.; Wyeth, Patent Law
Department, Five Giralda Furns, Madison, NJ 07940 (US).

(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, HR, 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.

(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).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, HR, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-
nations 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, HR, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

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

[Continued on next page]

WO 2005/030216 A1

(54) Title: 5-ARYLPYRIMIDINES AS ANTICANCER AGENTS

(57) Abstract: This invention relates to certain 5-arylpurimidine compounds or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and compositions containing said compounds or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein said compounds are anti-cancer agents useful for the treatment of cancer in mammals. This invention further relates to a method of treating or inhibiting the growth of cancerous tumor cells and associated diseases in a mammal and further provides a method for the treatment or prevention of cancerous tumors that express multiple drug resistance (MDR) or are resistant because of MDR, in a mammal in need thereof which method comprises administering to said mammal an effective amount of said compounds or a pharmaceutically acceptable salt thereof. More specifically, the present invention relates to a method of treating or inhibiting the growth of cancerous tumor cells and associated diseases in a mammal in need thereof by promotion of microtubule polymerization which comprises administering to said mammal an effective amount of said compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof.

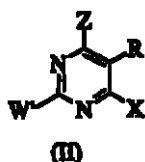


For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Método para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II):



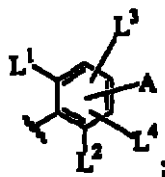
en donde:

Z se selecciona de:



y C₆-C₈cicloalquilo;

R es una porción



X es Cl o Br;

L¹, L², L³ y L⁴ son cada uno independientemente H, F, Cl o Br;

A es H, F, Cl, Br, o Y(CH₂)_nQ;

Y es O, S, o NR²;

n es un número entero de 2, 3, o 4;

Q es OH o $-NR^3R^4$;

R^1 es H o C_1-C_3 alquilo;

R^2 es H o C_1-C_3 alquilo;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o C_1-C_3 alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de forma conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^5 es CF_3 o C_2F_5 ;

W' es $-NHR^6$, $-N(CN)R^6$, arilo de 6 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxil, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi, amino, C_1-C_3 alquilamino, C_1-C_3 dialquilamino, formilo, C_1-C_3 alcoxycarbonilo, carboxilo, C_1-C_3 alcanoilo, C_1-C_3 alquiltio, C_1-C_3 alquilamido, fenilo, fenoxil, bencilo, benzoxil, furilo, y ciclopropilo; o heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxil, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi, amino, C_1-C_3 alquilamino, C_1-C_3 dialquilamino, formilo, C_1-C_3 alcoxycarbonilo, carboxilo, C_1-C_3 alcanoilo, C_1-C_3 alquiltio, C_1-C_3 alquilamido, fenilo, fenoxil, bencilo, benzoxil, furilo, y ciclopropilo;

R^6 es C_1-C_3 alquilo;

R⁷ es C₁-C₃alquilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Método para promover la polimerización de microtúbulo en un sistema que contiene tubulina, caracterizado porque comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de conformidad con la reivindicación 1.

3. Método para estabilizar los microtúbulos en un sistema que contiene tubulina, caracterizado porque comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de conformidad con la reivindicación 1.

4. Método para el tratamiento o prevención de tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo, método caracterizado porque comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1.

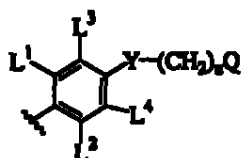
5. Método para tratar, inhibir el crecimiento de, o erradicar un tumor en un mamífero en necesidad del mismo, caracterizado porque el tumor es resistente a por lo menos un agente quimioterapéutico que comprende administrar al mamífero

una cantidad efectiva de los compuestos de la fórmula (II) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo de conformidad con la reivindicación 1.

6. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque X es Cl.

7. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque W' es N-metilamino, N-metilcianamido, 1-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-piridilo, 2-pirimidinilo, o 3-isoquinolinilo.

8. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque n es 3.

10. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque Y es O.

11. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque Q es $-NR^3R^4$.

12. Método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque R^3 es metilo y R^4 es H o metilo.

13. Método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque A es F.

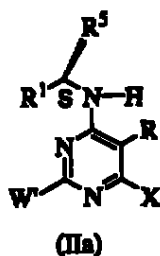
14. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque L^1 es F y L^2 es H o F.

15. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque L^3 y L^4 son H.

16. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque R^1 es H metilo.

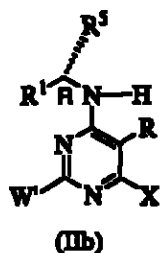
17. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque R^5 es CF_3 .

18. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque la fórmula II está representada por la fórmula IIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

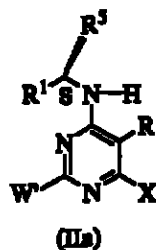
19. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque la fórmula II está representada por la fórmula IIb



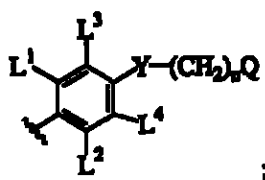
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque:

la fórmula II está representada por la fórmula IIa:



R es una porción



n=3;

Y es O;

Q es -NR³R⁴;

R¹ es H o metilo;

R⁵ es CF₃;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente H o C₁-C₃alquilo; o R³ y R⁴ cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno

forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^6 es C_1 - C_3 alquilo;

R^7 es C_1 - C_3 alquilo;

L^1 es F;

L^2 es H o F;

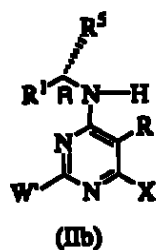
L^3 es H;

L^4 es H;

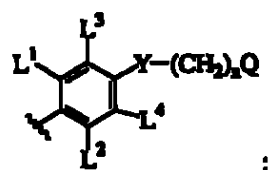
X es Cl o Br;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la fórmula II está representada por la fórmula IIb



R es una porción



$n=3$;

Y es O;

Q es $-NR^3R^4$;

27

R^1 es H o metilo;

R^5 es CF_3 ;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o C_1-C_3 alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^6 es C_1-C_3 alquilo;

R^7 es C_1-C_3 alquilo;

L^1 es F;

L^2 es H o F;

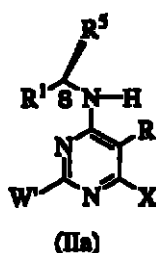
L^3 es H;

L^4 es H;

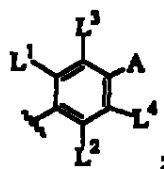
X es Cl o Br;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la fórmula II se representa por la fórmula IIa:



R es una porción



A es F;

R¹ es H o metilo;

R⁵ es CF₃;

R⁶ es C₁-C₃alquilo;

L¹ es F;

L² es H o F;

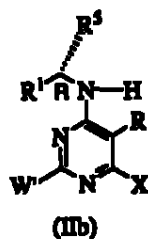
L³ es H;

L⁴ es H;

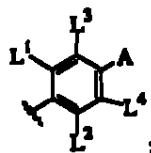
X es Cl o Br;

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la fórmula II está representada por la fórmula IIb



R es una porción



A es F;

R¹ es H o metilo;

R⁵ es CF₃;

R⁶ es C₁-C₃alquilo;

L¹ es F;

L² es H o F;

L³ es H;

L⁴ es H;

X es Cl o Br;

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto se selecciona de los siguientes:

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il(metil)cianamida,

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il]etilcianamida,

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)-2,2'-bipirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-4-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-3-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-isoquinolin-1-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-isoquinolin-3-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-tien-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(2-furil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-imidazol-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirrol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-

difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N³-metil-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-2,4-diamina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

4-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida,

{4-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il}metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,2'-bipirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-

trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletilpirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil)pirimidin-4-amina,

N-{3-[4-(4-Cloro-6-cicloheptil-2-pirazin-2-il)pirimidin-5-il]-3,5-difluorofenoxi]propil}-N-metilamina,

6-Cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirrol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(4-metilpiridin-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(5-nitropiridin-2-il)-N-(2,2,2-

trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina y
 2-(5-Azidopiridin-2-il)-6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto se selecciona de:

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino})pirimidin-2-il)metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina y

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-

2,2,2-trifluoro-1-metiletil)pirimidin-4-amina

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto se selecciona de:

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino})pirimidin-2-il)metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina y

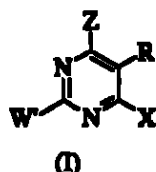
6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. Composición farmacéutica, caracterizada porque

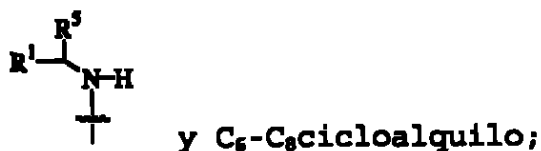
comprende un compuesto de la Fórmula (II) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con un portador farmacéuticamente aceptable.

28. Compuesto de la Fórmula (I)

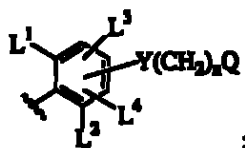


caracterizado porque

Z se selecciona de:



R es una porción



n es un número entero de 2, 3 o 4;

L¹ y L², son cada uno independientemente H, F, Cl o

Br;

L³ y L⁴ son H;

X es Cl o Br;

Y es O, S, o -NR²;

Q es OH o -NR³R⁴;

R¹ es H o C₁-C₃alquilo;

R^2 es H o C_1-C_3 alquilo;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, o C_1-C_3 alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo, opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^5 es CF_3 o C_2F_5 ;

W' es $-NHR^6$, $-N(CN)R^6$, arilo de 6 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi, amino, C_1-C_3 alquilamino, C_1-C_3 dialquilamino, formilo, C_1-C_3 alcoxycarbonilo, carboxilo, C_1-C_3 alcanoilo, C_1-C_3 alquiltio, C_1-C_3 alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo; o heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi, amino, C_1-C_3 alquilamino, C_1-C_3 dialquilamino, formilo, C_1-C_3 alcoxycarbonilo, carboxilo, C_1-C_3 alcanoilo, C_1-C_3 alquiltio, C_1-C_3 alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo;

R^6 es C_1-C_3 alquilo;

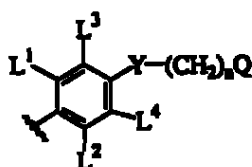
R^7 es C_1-C_3 alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque X es Cl.

30. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28 o 29, caracterizado porque W' es N-metilamino, N-metilcianamido, 1-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-piridilo, 2-pirimidinilo, o 3-isoquinolinilo.

31. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, caracterizado porque R es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

32. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, caracterizado porque n es 3.

33. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, caracterizado porque Y es O.

34. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 33, caracterizado porque Q es -NR³R⁴.

35. Compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque R³ es metilo y R⁴ es H o metilo.

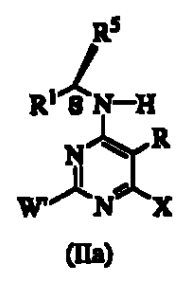
36. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 35, caracterizado porque L¹ es F y L² es H o F.

37. Compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 28 a 36, caracterizado porque R^1 es H o metilo.

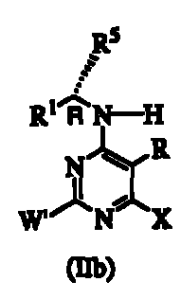
38. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 37, caracterizado porque R^5 es CF_3 .

39. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 38, caracterizado porque la fórmula II está representada por la fórmula IIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

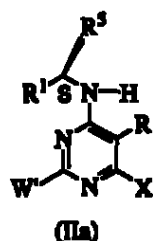
40. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 38, caracterizado porque la fórmula II está representada por la fórmula IIb



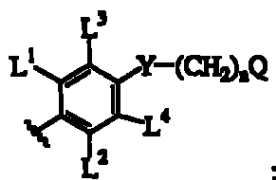
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque

la fórmula II está representada por la fórmula IIa:



R es una porción



n=3;

Y es O;

Q es -NR³R⁴;

R¹ es H o metilo;

R⁵ es CF₃;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente H o C₁-C₃alquilo; o R³ y R⁴ cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R⁷;

R⁶ es C₁-C₃alquilo;

R⁷ es C₁-C₃alquilo;

L¹ es F;

L² es H o F;

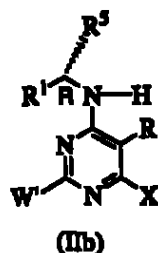
L³ es H;

L⁴ es H;

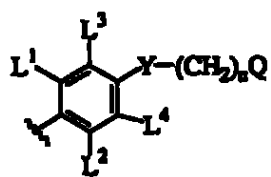
X es Cl o Br;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque la fórmula II se representa por la fórmula IIb



R es una porción



n=3;

Y es O;

Q es -NR³R⁴;

R¹ es H o metilo;

R⁵ es CF₃;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente H o C₁-C₃alquilo; o R³ y R⁴ cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R⁷;

R⁶ es C₁-C₃alquilo;

R⁷ es C₁-C₃alquilo;

L¹ es F;

L² es H o F;

L³ es H;

L⁴ es H;

X es Cl o Br;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

44. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N²-metil-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-2,4-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es (4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

46. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 4-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-

trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es {4-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il}metilcianamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

49 Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,2'-bipirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

51. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-(1H-imidazol-1-

il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

52. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

53. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es N-{3-[4-(4-Cloro-6-cicloheptil-2-pirazin-2-ilpirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}-N-metilamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

54. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

56. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletilpirimidin-4-amina, o una sal farmacéuticamente

AA

aceptable del mismo.

57. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

58. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 2-(5-Azidopiridin-2-il)-6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

59. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es (4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60. El compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

61. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina, o una sal

v

farmacéuticamente aceptable del mismo.

62. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

63. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es (4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]pirimidin-2-il)metilcianamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

64. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

66. Compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

67. Método para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 66 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

68. Método para promover la polimerización de tubulina, caracterizado porque comprende poner en contacto un sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 66 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

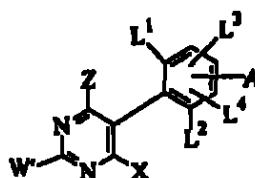
69. Método para estabilizar los microtúbulos, caracterizado porque comprende poner en contacto un sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 66 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de conformidad.

70. Método para el tratamiento o prevención de tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo, método caracterizado porque comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula

(I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 66 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

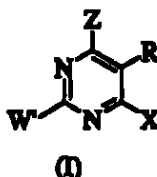
71. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 66 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con un portador farmacéuticamente aceptable.

72. Proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 28 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



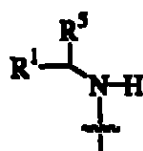
en donde W, X, Z, L¹, L², L³ y L⁴ son como se definen en la reivindicación 28 y A es un grupo saliente con un compuesto de la fórmula HY-(CH₂)_nQ para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I), si se desea aislar como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

73. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I)

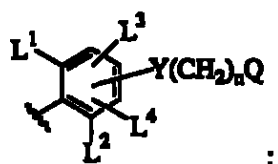


en donde

Z es:



R es una porción



n es un número entero de 2, 3 o 4;

L¹ y L², son cada uno independientemente H, F, Cl o

Br;

L³ y L⁴ son H;

X es Cl o Br;

Y es O, S, o -NR²;

Q es OH o -NR³R⁴;

R¹ es H o C₁-C₃alquilo;

R² es H o C₁-C₃alquilo;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, o C₁-C₃alquilo; o R³ y R⁴ cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo, opcionalmente sustituido con R⁷;

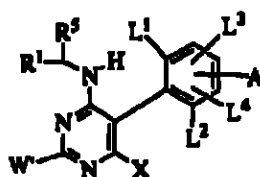
R⁵ es CF₃ o C₂F₅;

W' es -NHR^6 , -N(CN)R^6 , arilo de 6 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcoxi, amino, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilamino, $\text{C}_1\text{-C}_3$ dialquilamino, formilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcoxycarbonilo, carboxilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcanoilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquiltio, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furil, y ciclopropilo; o heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcoxi, amino, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilamino, $\text{C}_1\text{-C}_3$ dialquilamino, formilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcoxycarbonilo, carboxilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcanoilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquiltio, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo;

R^6 es $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^7 es $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



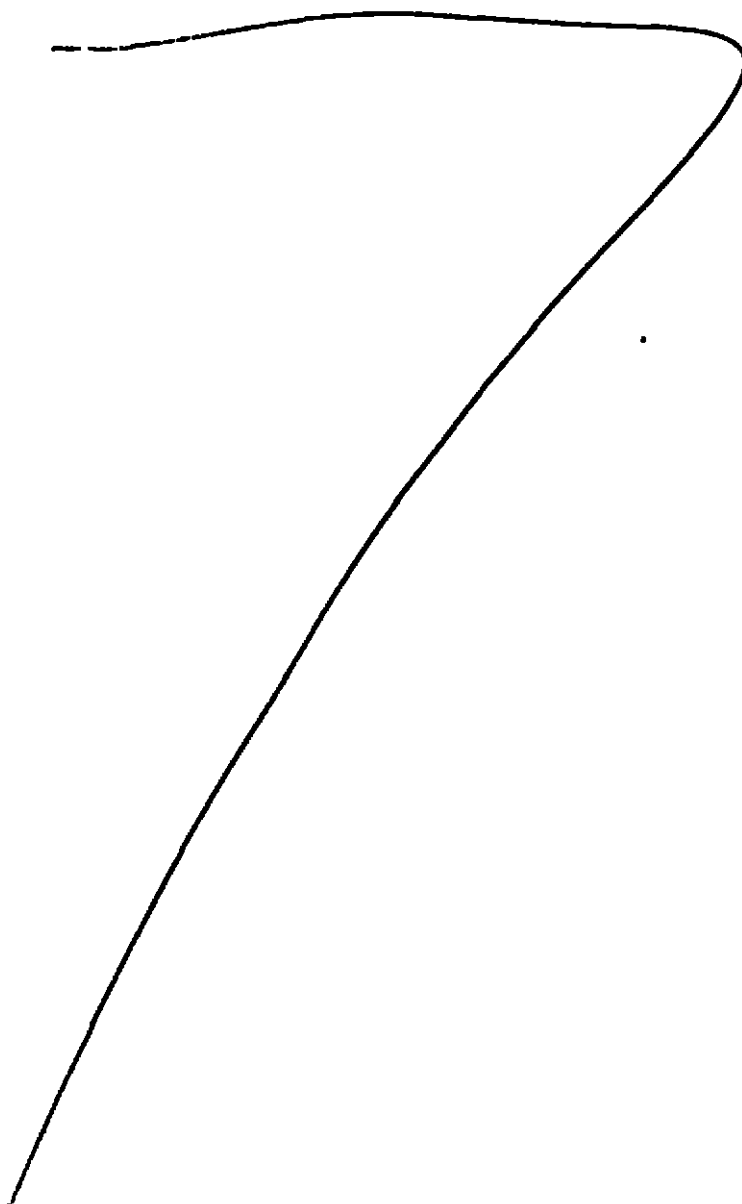
en donde A es un grupo saliente con un compuesto de la fórmula $\text{HY-(CH}_2)_n\text{Q}$ en la presencia de una base fuerte opcionalmente en

la presencia de un solvente aprótico para dar el compuesto un compuesto de la Fórmula (I), si se desea aislar como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

74. Proceso de conformidad con la reivindicación 73, caracterizado porque el grupo saliente A es F e Y es O.

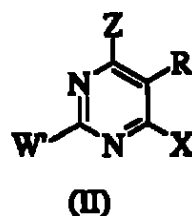
75. Proceso de conformidad con la reivindicación 73 o 74, caracterizado porque la base fuerte se selecciona de hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro alcalino,

76. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 73 o 75, caracterizado porque el solvente aprótico se selecciona de dimetilsulfóxido y dimetilformamida.



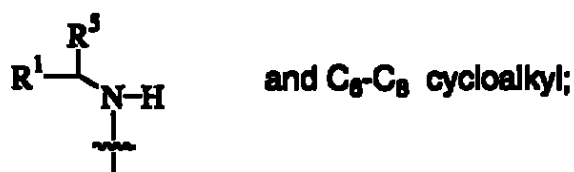
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of treating or inhibiting the growth of cancerous tumor cells and
 5 associated diseases in a mammal in need thereof by administering an effective
 amount of a compound of formula (II):

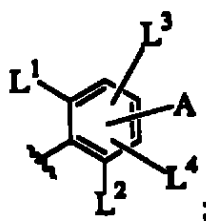


wherein:

- 10 Z is selected from:



R is a moiety



- X is Cl or Br;
- 15 L¹, L², L³ and L⁴ are each independently H, F, Cl or Br;
 A is H, F, Cl, Br, or Y(CH₂)_nQ ;
 Y is O, S, or -NR²;
 n is an integer of 2, 3, or 4;
 Q is OH or -NR³R⁴;
- 20 R¹ is H or C₁-C₃ alkyl;
 R² is H or C₁-C₃ alkyl;
 R³ and R⁴ are each independently H or C₁-C₃ alkyl; or R³ and R⁴

52

when optionally taken together with the nitrogen atom to which each is attached form a heterocyclic ring of 4 to 6 ring atoms optionally substituted with R⁷;

R⁵ is CF₃ or C₂F₅;

- 5 W' is -NHR⁵, -N(CN)R⁶, aryl of 6 to 12 carbon atoms optionally substituted with 1-3 groups independently selected from halogen, azido, nitro, cyano, hydroxy, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, amino, C₁-C₃ alkylamino, C₁-C₃ dialkylamino, formyl, C₁-C₃ alkoxy carbonyl, carboxyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₁-C₃ alkylthio, C₁-C₃ alkylamido, phenyl, phenoxy, benzyl, benzoxy, furyl, and cyclopropyl groups;
- 10 or heteroaryl of 5 to 10 ring atoms having from 1 to 4 heteroatoms selected from S, O and N and optionally substituted with 1-3 groups independently selected from halogen, azido, nitro, cyano, hydroxy, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, amino, C₁-C₃ alkylamino, C₁-C₃ dialkylamino, formyl, C₁-C₃ alkoxy carbonyl, carboxyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₁-C₃ alkylthio, C₁-C₃ alkylamido, phenyl, phenoxy,
- 15 benzyl, benzoxy, furyl, and cyclopropyl groups;

R⁶ is C₁-C₃ alkyl;

R⁷ is C₁-C₃ alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 20 2. A method of promoting microtubule polymerization in a tubulin containing system which comprises contacting said tubulin containing system with an effective amount of a compound of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in claim 1.
- 25 3. A method of stabilizing microtubules in a tubulin containing system by contacting said tubulin containing system with an effective amount of a compound of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in claim 1.
- 30 4. A method of treatment or prevention of tumors that express multiple drug resistance (MDR) or are resistant because of MDR in a mammal in need thereof which method comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in claim 1.

5

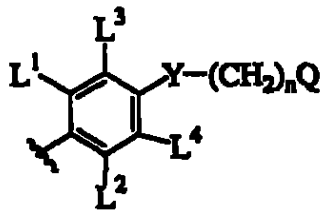
53

5. A method of treating, inhibiting the growth of, or eradicating a tumor in a mammal in need thereof wherein said tumor is resistant to at least one chemotherapeutic agent which method comprises providing to said mammal an effective amount of a compound of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in claim 1.

6. A method according to any one of claims 1 to 5 wherein X is Cl.

7. A method according to any one of claims 1 to 6 wherein W' is N-methylamino, N-methylcyanamido, 1-pyrazolyl, 2-pyrazinyl, 2-pyridyl, 2-pyrimidinyl, or 3-isquinoliny.

8. A method according to any one of claims 1 to 7 wherein R is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A method according to any one of claims 1 to 8 wherein n is 3.

10. A method according to any one of claims 1 to 9 wherein Y is O.

11. A method according to any one of claims 1 to 10 wherein Q is -NR³R⁴.

12. A method according to Claim 11 wherein R³ is methyl and R⁴ is H or methyl.

13. A method according to any one of claims 1 to 7 wherein A is F.

59

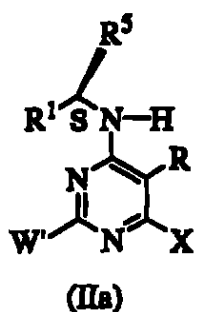
14. A method according to any one of claims 1 to 13 wherein L^1 is F and L^2 is H or F.

15. A method according to any one of claims 1 to 14 wherein L^3 and L^4 are H.
5

16. A method according to any one of claims 1 to 15 wherein R^1 is H or methyl.

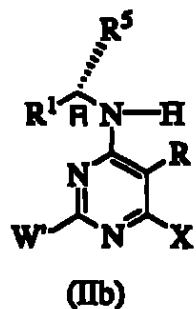
17. A method according to any one of claims 1 to 16 wherein R^5 is CF_3 .
10

18. A method according to any one of claims 1 to 17 wherein formula II is represented by formula IIa:



15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. A method according to any one of claims 1 to 17 wherein formula II is represented by formula IIb

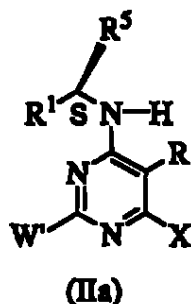


20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

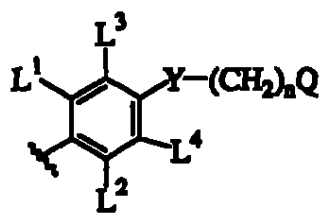
20. A method according to any one of claims 1 to 5 wherein:

59

formula II is represented by formula IIa:



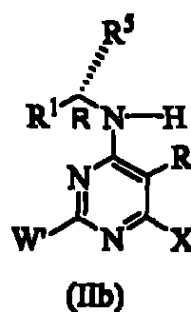
R is a moiety



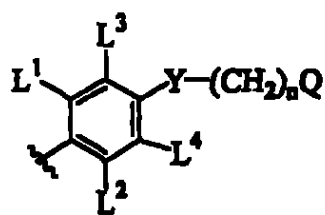
- 5 $n = 3$;
 Y is O;
 Q is $-NR^3R^4$;
 R^1 is H or methyl;
 R^5 is CF_3 ;
 10 R^3 and R^4 are each independently H or C_1-C_3 alkyl; or R^3 and R^4
 when optionally taken together with the nitrogen atom to which each is
 attached form a heterocyclic ring of 4 to 6 ring atoms optionally substituted
 with R^7 ;
 R^8 is C_1-C_3 alkyl;
 15 R^7 is C_1-C_3 alkyl;
 L^1 is F;
 L^2 is H or F;
 L^3 is H;
 L^4 is H;
 20 X is Cl or Br;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. A method according to any one of claims 1 to 5 wherein formula II is represented by formula IIb

56



R is a moiety



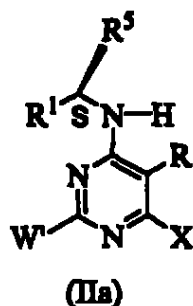
- n = 3;
- 5 Y is O;
- Q is $-NR^3R^4$;
- R^1 is H or methyl;
- R^5 is CF_3 ;
- R^3 and R^4 are each independently H or C_1-C_3 alkyl; or R^3 and R^4
- 10 when optionally taken together with the nitrogen atom to which each is attached form a heterocyclic ring of 4 to 8 ring atoms optionally substituted with R^7 ;
- R^6 is C_1-C_3 alkyl;
- R^7 is C_1-C_3 alkyl;
- 15 L^1 is F;
- L^2 is H or F;
- L^3 is H;
- L^4 is H;
- X is Cl or Br;
- 20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A method according to any one of claims 1 to 5 wherein:

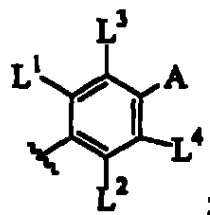
59



formula II is represented by formula IIa:



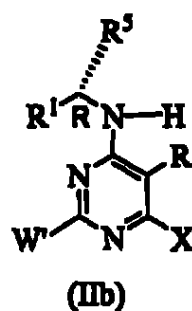
R is a moiety



- 5 A is F;
 R¹ is H or methyl;
 R⁵ is CF₃;
 R⁵ is C₁-C₃ alkyl;
 L¹ is F;
 10 L² is H or F;
 L³ is H;
 L⁴ is H;
 X is Cl or Br,
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

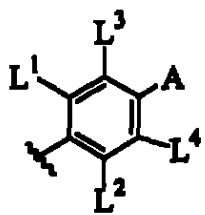
15

23. A method according to any one of claims 1 to 5 wherein formula II is represented by formula IIb



58

R is a moiety



A is F;

R¹ is H or methyl;

5 R⁵ is CF₃;

R⁶ is C₁-C₃ alkyl;

L¹ is F;

L² is H or F;

L³ is H;

10 L⁴ is H;

X is Cl or Br;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 24. A method according to any one of claims 1 to 5 wherein the compound is selected from the following:

4-Chloro-6-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-2-yl(methyl)cyanamide,

20

4-Chloro-6-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-2-yl]ethylcyanamide,

6-Chloro-2-pyrazin-2-yl-N-[2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

25

6-Chloro-2-pyrazin-2-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

30 6-Chloro-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)-2,2'-bipyrimidin-4-amine,

59

6-Chloro-2-pyridin-4-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

5 6-Chloro-2-pyridin-3-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

6-Chloro-2-pyridin-2-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

10

6-Chloro-2-pyridin-2-yl-N-[2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

6-Chloro-2-quinolin-2-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

15

6-Chloro-2-isoquinolin-1-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

20 6-Chloro-2-isoquinolin-3-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

6-Chloro-2-thien-2-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

25

6-Chloro-2-(2-furyl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

6-Chloro-2-(1H-imidazol-1-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

30

6-Chloro-2-(1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

62

6-Chloro-2-(1H-pyrazol-1-yl)-N-[2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

5 6-Chloro-2-(1H-pyrrol-1-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

4-Chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-6-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyrimidin-2-yl(methyl)cyanamide,

10 6-Chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N²-methyl-N⁴-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidine-2,4-diamine,

15 (4-Chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-6-[(2,2,2-trifluoro-1-methylethyl)amino]pyrimidin-2-yl)methylcyanamide,

4-Chloro-5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2,6-difluorophenyl}-6-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyrimidin-2-yl(methyl)cyanamide,

20 {4-Chloro-5-{4-[4-(dimethylamino)butoxy]-2,6-difluorophenyl}-6-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyrimidin-2-yl)methylcyanamide,

6-Chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-2-pyrazin-2-yl-N-[2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine,

25 6-Chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-2-pyrazin-2-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-4-amine,

30 6-Chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,2'-bipyrimidin-4-amine,

6-Chloro-5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2,6-difluorophenyl}-2-pyrazin-2-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-4-amine,

- 6-Chloro-5-{4-[4-(dimethylamino)butoxy]-2,6-difluorophenyl}-2-pyrazin-2-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-4-amine,
- 5 6-Chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-2-pyridin-2-yl-N-[2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine,
- 6-Chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-2-quinolin-2-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-4-amine,
- 10 6-Chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-2-(1H-imidazol-1-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-4-amine,
- 6-Chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2-(1H-pyrazol-1-yl)-N-[2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine,
- 15 N-{3-[4-(4-Chloro-6-cycloheptyl-2-pyrazin-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-difluorophenoxy]propyl}-N-methylamine,
- 6-Chloro-2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,
- 20 6-Chloro-2-(1H-pyrrol-2-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,
- 25 6-Chloro-2-(4-methylpyridin-2-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,
- 6-Chloro-2-(5-nitropyridin-2-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine and
- 30 2-(5-Azidopyridin-2-yl)-6-chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-4-amine

62

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. A method according to any one of claims 1 to 5 wherein the compound is
5 selected from:

6-Chloro-2-pyrazin-2-yl-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

- 10 6-Chloro-2-pyridin-2-yl-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

6-Chloro-2-(1H-pyrazol-1-yl)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

15

(4-Chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-6-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino)pyrimidin-2-yl)methylcyanamide,

- 20 6-Chloro-5-[2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl]-2-pyrazin-2-yl-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine,

6-Chloro-5-[2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl]-2-pyridin-2-yl-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine and

- 25 6-Chloro-5-[2,6-difluoro-4-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-2-(1H-pyrazol-1-yl)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 30 26. A method according to any one of claims 1 to 5 wherein the compound is selected from:

65

63

6-Chloro-2-pyrazin-2-yl-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

5 6-Chloro-2-pyridin-2-yl-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

6-Chloro-2-(1H-pyrazol-1-yl)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrimidin-4-amine,

10 (4-Chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino)pyrimidin-2-yl)methylcyanamide,

6-Chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-2-pyrazin-2-yl-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine,

15

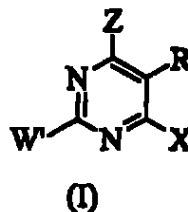
6-Chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-2-pyridin-2-yl-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine and

20 6-Chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2-(1H-pyrazol-1-yl)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 27. A pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula (II) as defined in any one of claims 1 to 26 or a pharmaceutically acceptable salt thereof together with a pharmaceutically acceptable carrier.

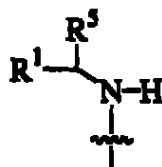
65

28. A compound of Formula (I)



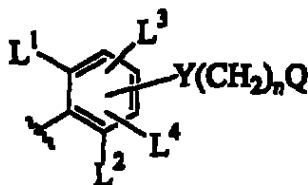
5 wherein:

Z is selected from:



and C₆-C₈ cycloalkyl;

R is a moiety



10

n is an integer of 2, 3, or 4;

L¹ and L² are each independently H, F, Cl or Br;

L³ and L⁴ are H;

X is Cl or Br;

15 Y is O, S, or -NR²;

Q is OH or -NR³R⁴;

R¹ is H or C₁-C₃ alkyl;

R² is H or C₁-C₃ alkyl;

R³ and R⁴ are each independently H or C₁-C₃ alkyl; or R³ and R⁴

20

when optionally taken together with the nitrogen atom to which each is attached form a heterocyclic ring of 4 to 6 ring atoms optionally substituted with R⁷;

R⁵ is CF₃ or C₂F₅;

65

W' is -NHR⁶, -N(CN)R⁶, aryl of 6 to 12 carbon atoms optionally substituted with 1-3 groups independently selected from halogen, azido, nitro, cyano, hydroxy, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, amino, C₁-C₃ alkylamino, C₁-C₃ dialkylamino, formyl, C₁-C₃ alkoxy carbonyl, carboxyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₁-C₃ alkylthio, C₁-C₃ alkylamido, phenyl, phenoxy, benzyl, benzoxy, furyl, and cyclopropyl groups; or heteroaryl of 5 to 10 ring atoms having from 1 to 4 heteroatoms selected from S, O and N and optionally substituted with 1-3 groups independently selected from halogen, azido, nitro, cyano, hydroxy, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, amino, C₁-C₃ alkylamino, C₁-C₃ dialkylamino, formyl, C₁-C₃ alkoxy carbonyl, carboxyl, C₁-C₃ alkanoyl, C₁-C₃ alkylthio, C₁-C₃ alkylamido, phenyl, phenoxy, benzyl, benzoxy, furyl, and cyclopropyl groups;

R⁶ is C₁-C₃ alkyl;

R⁷ is C₁-C₃ alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

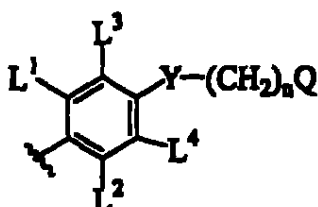
15

29. A compound according to claim 28 wherein X is Cl.

30. A compound according to claim 28 or claim 29 wherein W' is N-methylamino, N-methylcyanamido, 1-pyrazolyl, 2-pyrazinyl, 2-pyridyl, 2-pyrimidinyl, or 3-isoquinolinyl.

20

31. A compound according to any one of claims 28 to 30 wherein R is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

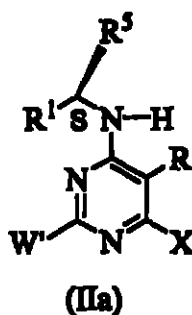
25

32. A compound according to any one of claims 28 to 31 wherein n is 3.

33. A compound according to any one of claims 28 to 32 wherein Y is O.

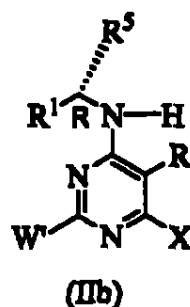
68

34. A compound according to any one of claims 28 to 33 wherein Q is $-NR^3R^4$.
35. A compound according to Claim 34 wherein R^3 is methyl and R^4 is H or methyl.
36. A compound according to any one of claims 28 to 35 wherein L^1 is F and L^2 is H or F.
37. A compound according to any one of claims 28 to 36 wherein R^1 is H or methyl.
38. A compound according to any one of claims 28 to 37 wherein R^5 is CF_3 .
39. A compound according to any one of claims 28 to 38 wherein formula II is represented by formula IIa:



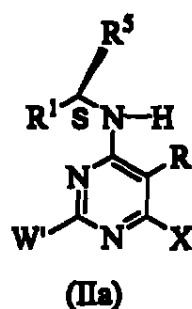
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

40. A compound according to any one of claims 28 to 38 wherein formula II is represented by formula IIb

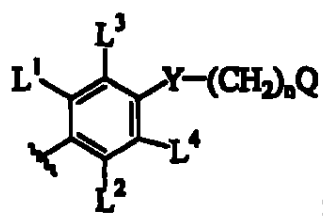


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 41. A compound according to claim 28 wherein:
formula II is represented by formula IIa:



R is a moiety



- 10 n = 3;
Y is O;
Q is -NR³R⁴;
R¹ is H or methyl;
R⁵ is CF₃;
- 15 R³ and R⁴ are each independently H or C₁-C₃ alkyl; or R³ and R⁴
when optionally taken together with the nitrogen atom to which each is
attached form a heterocyclic ring of 4 to 6 ring atoms optionally substituted
with R⁷;
R⁶ is C₁-C₃ alkyl;

68

R^7 is C_1 - C_3 alkyl;

L^1 is F;

L^2 is H or F;

L^3 is H;

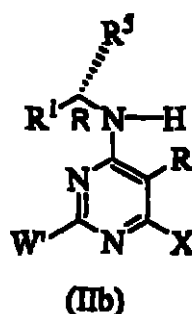
5 L^4 is H;

X is Cl or Br;

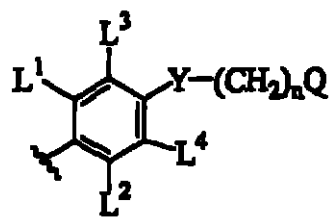
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

42. A compound according to claim 28 wherein:
formula II is represented by formula IIb



R is a moiety



15

$n = 3$;

Y is O;

Q is $-NR^3R^4$;

R^1 is H or methyl;

20 R^5 is CF_3 ;

R^3 and R^4 are each independently H or C_1 - C_3 alkyl; or R^3 and R^4

when optionally taken together with the nitrogen atom to which each is attached form a heterocyclic ring of 4 to 6 ring atoms optionally substituted with R^7 ;

69

R^6 is C_1-C_3 alkyl;

R^7 is C_1-C_3 alkyl;

L^1 is F;

L^2 is H or F;

5 L^3 is H;

L^4 is H;

X is Cl or Br;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

43. The compound according to claim 28, 4-chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-6-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyrimidin-2-yl(methyl)cyanamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

44. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N²-methyl-N⁴-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidine-2,4-diamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

45. The compound according to claim 28, (4-chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-6-[(2,2,2-trifluoro-1-methylethyl)amino]pyrimidin-2-yl)methylcyanamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

46. The compound according to claim 28, 4-chloro-5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2,6-difluorophenyl}-6-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyrimidin-2-yl(methyl)cyanamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

47. The compound according to claim 28, {4-chloro-5-{4-[4-(dimethylamino)butoxy]-2,6-difluorophenyl}-6-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyrimidin-2-yl)methylcyanamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

72

70

48. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-2-pyrazin-2-yl-N-[2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5 49. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-2-pyrazin-2-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 50. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,2'-bipyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 51. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-2-(1H-imidazol-1-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 52. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2-(1H-pyrazol-1-yl)-N-[2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
53. The compound according to claim 28, N-{3-[4-(4-chloro-6-cycloheptyl-2-pyrazin-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-difluorophenoxy]propyl}-N-methylamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25 54. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2,6-difluorophenyl}-2-pyrazin-2-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 55. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{4-[4-(dimethylamino)butoxy]-2,6-difluorophenyl}-2-pyrazin-2-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23

71

56. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-2-pyridin-2-yl-N-[2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5 57. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-2-quinolin-2-yl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
58. The compound according to claim 28, 2-(5-Azidopyridin-2-yl)-6-chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-4-amine; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 59. The compound according to claim 28, (4-chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-6-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino)pyrimidin-2-yl)methylcyanamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 60. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-2-pyrazin-2-yl-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 61. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2-(1H-pyrazol-1-yl)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25 62. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-2-pyridin-2-yl-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 63. The compound according to claim 28, (4-chloro-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino)pyrimidin-2-yl)methylcyanamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

72

72

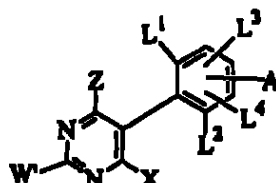
84. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-2-pyrazin-2-yl-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5 85. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2-(1H-pyrazol-1-yl)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 86. The compound according to claim 28, 6-chloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-2-pyridin-2-yl-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]pyrimidin-4-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 87. A method of treating or inhibiting the growth of cancerous tumor cells and associated diseases in a mammal by administering an effective amount of a compound of Formula (I) as defined in any one of claims 28 to 66 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 88. A method of promoting tubulin polymerization by contacting a tubulin-containing system with an effective amount of a compound of Formula (I) as defined in any one of claims 28 to 66 or a pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 25 89. A method of stabilizing microtubules by contacting a tubulin-containing system with an effective amount of a compound of Formula (I) as defined in any one of claims 28 to 66 or a pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 30 70. A method for the treatment or prevention of tumors that express multiple drug resistance (MDR) or are resistant because of MDR in a mammal in need thereof which method comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of Formula (I) as defined in any one of claims 28 to 66 or a pharmaceutically acceptable salts thereof.

73

73

71. A pharmaceutical composition which comprises an effective amount of a compound as defined in any one of claims 28 to 66 or a pharmaceutically acceptable salt thereof together with a pharmaceutically acceptable carrier.

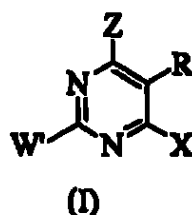
- 5 72. A process for the preparation of a compound of Formula (I) as defined in claim 28 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising reacting a compound of the formula



10

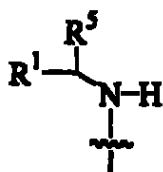
wherein W, X, Z, L¹, L², L³ and L⁴ are as defined in claim 28 and A is a leaving group with a compound of the formula HY-(CH₂)_nQ to give a corresponding compound of Formula (I), if desired isolating as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 15 73. A process for the preparation of a compound of Formula (I)

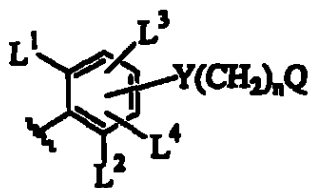


wherein:

Z is:



- 20 R is a moiety

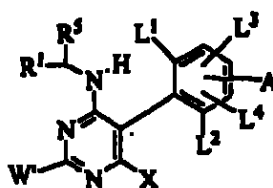


76

79

- n is an integer of 2, 3, or 4;
 L^1 and L^2 , are each independently H, F, Cl or Br;
 L^3 and L^4 are H;
X is Cl or Br;
5 Y is O, S, or $-NR^2$;
Q is OH or $-NR^3R^4$;
 R^1 is H or C_1-C_3 alkyl;
 R^2 is H or C_1-C_3 alkyl;
 R^3 and R^4 are each independently H or C_1-C_3 alkyl; or R^3 and R^4
10 when optionally taken together with the nitrogen atom to which each is
attached form a heterocyclic ring of 4 to 6 ring atoms optionally substituted
with R^7 ;
 R^5 is CF_3 or C_2F_5 ;
 W' is $-NHR^6$, $-N(CN)R^6$, aryl of 6 to 12 carbon atoms optionally substituted with 1-3
15 groups independently selected from halogen, azido, nitro, cyano, hydroxy,
 C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, amino, C_1-C_3 alkylamino, C_1-C_3 dialkylamino,
formyl, C_1-C_3 alkoxycarbonyl, carboxyl, C_1-C_3 alkanoyl, C_1-C_3 alkylthio, C_1-C_3
alkylamido, phenyl, phenoxy, benzyl, benzoxy, furyl, and cyclopropyl groups;
or heteroaryl of 5 to 10 ring atoms having from 1 to 4 heteroatoms selected
20 from S, O and N and optionally substituted with 1-3 groups independently
selected from halogen, azido, nitro, cyano, hydroxy, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy,
amino, C_1-C_3 alkylamino, C_1-C_3 dialkylamino, formyl, C_1-C_3 alkoxycarbonyl,
carboxyl, C_1-C_3 alkanoyl, C_1-C_3 alkylthio, C_1-C_3 alkylamido, phenyl, phenoxy,
benzyl, benzoxy, furyl, and cyclopropyl groups;
25 R^6 is C_1-C_3 alkyl;
 R^7 is C_1-C_3 alkyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising reacting a compound of the
formula

30



79

75

where A is a leaving group with a compound of the formula $HY-(CH_2)_nQ$ in the presence of a strong base optionally in the presence of an aprotic solvent to give a compound of Formula (I), if desired isolating as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

74. A process according to claim 73 wherein the leaving group A is F and Y is O.

75. A process according to claim 73 or 74 wherein the strong base is selected from an alkali metal hydroxide, alkali metal carbonate and alkali hydride.

10

76. A process according to any one of claims 73 to 75 wherein the aprotic solvent is selected from dimethylsulfoxide and dimethylformamide.

15

76

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

76

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:		PCT	
ver forma PCT/ISA/220		OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)	
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda página)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/030682	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17.09.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24.09.2003	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/505, A61K31/506, A61P35/00, C07D239/42, C07D239/48			
Solicitante WYETH HOLDINGS CORPORATION			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220			
Nombre y dirección de correo de ISA: European Patent Office-P.B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk-Paya Bas Tel. +31 70 340-2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340-3016		Funcionario Autorizado Bazzanini, R Teléfono No. +31 70 340-2970	

Forma (PCT/ISA/237) (Carátula) (Enero de 2004)

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

78

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/030682

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 1-26, 67-70 (todas parcialmente)

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1-26, 67-70 con respecto a la aplicabilidad industrial (Regla 67.1 (iv) PCT) se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. 1-3, 6-26, 67-69 (todas parcialmente) son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
ver hoja separada

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.

☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no se ha proporcionado

☐ no cumple con el estándar

el formato legible por computador

☐ no se ha proporcionado

☐ no cumple con el estándar

☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☒ Ver la hoja separada para más detalles.

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/030682

79

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43 bis. 1 (a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	1-76
	No: Reivindicaciones	-
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	1-76
	No: Reivindicaciones	-
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	27-66,71-76
	No: Reivindicaciones	-

**2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada**

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad Industrial

III-1. La solicitud no cumple con los requerimientos del Artículo 6 PCT porque las reivindicaciones 1-3, 6-26, 67-69 no son claras.

De hecho, las reivindicaciones 1, 6-26, 67 se relacionan con el tratamiento de enfermedades asociadas al crecimiento de células de tumores cancerosos. La expresión "enfermedades asociadas" es vaga y poco clara y deja al lector en duda en cuanto al significado de la característica técnica, es decir, enfermedades reales y definidas además del crecimiento de células de tumores cancerosos, a lo cual se refiere, por lo tanto haciendo que la definición de la materia objeto de dichas reivindicaciones no sea clara dentro del Artículo 6 PCT.

Además, las reivindicaciones 2, 3, 6-26, 68, 69 se relacionan con enfermedades que están definidas funcionalmente por el mecanismo de acción de los compuestos reivindicados. Las expresiones "estimulando polimerización de microtubo en un sistema contenedor de tubos" y estabilización de microtubos en un sistema contenedor de tubos" en el presente contexto son consideradas que llevan a una falta de claridad dentro del significado del Artículo 6 PCT porque dejan al lector en duda en cuanto a las enfermedades a las que se refieren. Sin embargo, parece de la descripción que el objetivo de los compuestos activos de la presente solicitud, independiente del mecanismo de acción, es el crecimiento de células de tumores cancerosos y el tratamiento/inhibición/prevención de tumores. Dicha actividad ya está cubierta por las reivindicaciones 1, 4, 5, 67, 70 y las reivindicaciones dependientes de las mismas.

III-2. La materia objeto de las reivindicaciones 1-26, 67-70 se relaciona con un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad Industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad Industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 01/96314 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 20 de diciembre

2001 (2001-12-20)

D2: WO 02/074753 A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 26 de septiembre de 2002) (2002-09-26)

1. NOVEDAD (Artículo 33(1) y 33(2) PCT)

Las presentes reivindicaciones cumplen con los criterios del Artículo 33(1) PCT porque la materia objeto de las reivindicaciones 1-76 es nueva en el sentido del Artículo 33(2) PCT en vista de la técnica anterior.

1.1 La presente solicitud se refiere a derivados de pirimidina de fórmula (I) *per se* (cf reivindicaciones 28-66), a un proceso para su preparación (cf reivindicaciones 72-76), al uso de derivados de pirimidina de fórmula (I) o (II) para tratar tumores (cf reivindicaciones 1-26, 67-70) y a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o (II) (cf reivindicaciones 27 y 71).

Los compuestos de fórmula (I) son novedosos sobre D1 y D2 por cuenta del sustituyente R. Por consiguiente, se reconoce la novedad de los compuestos de fórmula (I) según se define en las reivindicaciones 28-66, su método de preparación (reivindicaciones 72-76), la composición farmacéutica que los comprende (reivindicación 71) así como en cuanto a la novedad de sus usos médicos según se definen en las reivindicaciones 67-70.

1.2 Algunos de los compuestos de fórmula (II) no son novedosos sobre D1 y D2. Sin embargo, dichos compuestos no son reivindicados *per se* en la presente solicitud, pero únicamente en relación con su aplicación médica según se definen en las reivindicaciones 1-27, mientras que se dice que los compuestos de fórmula (II) revelados en D1 y D2 son útiles en agricultura para el control de hongos fitopatógenos.

Por lo tanto, se reconoce la novedad de los usos médicos de los compuestos de fórmula (II) (reivindicaciones 1-26) así como en cuanto a la novedad de las composiciones farmacéuticas que los comprenden (reivindicación 27).

2. PASO INVENTIVO (Artículo 33(1) y 33(3) PCT)

La presente solicitud cumple con los criterios del Artículo 33(1) PCT porque parece que la materia objeto de las reivindicaciones 1-76 comprende un paso inventivo en vista de D1 y D2 en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

2.1 El problema que hay que resolver por medio de la presente invención es la provisión de un nuevo tratamiento para el crecimiento del cáncer.

42

Los nuevos compuestos de fórmula (I) (también reivindicados *per se*) y los compuestos conocidos de fórmula (II) representan la solución propuesta por la presente solicitud.

- 2.2 D1 y D2, ambos considerados que representan la técnica anterior más cercana, revelan compuestos de fórmula (II), que están reportados como útiles en la agricultura por su actividad contra los hongos (y no como agentes anticáncer como para el presente caso). Por lo tanto, se reconoce un paso inventivo para la materia objeto de las reivindicaciones 1-76.

3. APLICABILIDAD INDUSTRIAL (Artículo 33(4))

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1-26, 67-70 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

6

43

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/030882

International filing date (day/month/year)
17.09.2004

Priority date (day/month/year)
24.09.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/505, A61K31/506, A61P35/00, C07D239/42, C07D239/48

Applicant
WYETH HOLDINGS CORPORATION

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/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 apo rd
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Bazzanini, R

Telephone No. +31 70 340-2970



86

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

84
International application No.
PCT/US2004/030682

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, 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/US2004/030682

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. 1-26,67-70 (all partially)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-26,67-70 with respect to industrial applicability (Rule 87.1(iv) PCT) 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. 1-3,6-26,67-69 (all partially) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

- ☐ 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

86

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/030682

**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	1-78
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-78
	No: Claims	-
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	27-88,71-78
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

89

Re Item III

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

III-1. The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1-3, 6-26, 67-69 are not clear.

In fact, claims 1, 6-26, 67 relate to the treatment of diseases associated to the growth of cancerous tumour cells. The expression "associated diseases" is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature, i.e. real and defined diseases in addition to the cancerous tumour cell growth, to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear within Article 6 PCT.

Moreover, claims 2, 3, 6-26, 68, 69 relate to diseases which are functionally defined by the mechanism of action of the claimed compounds. The expressions "promoting microtubule polymerization in a tubulin containing system" and "stabilizing microtubules in a tubulin containing system" in the present context are considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT, because they leave the reader in doubt as to the diseases to which they refer. However, it seems from the description that the target of the active compounds of the present application, independent from the mechanism of action, is the growth of cancerous tumour cells and the treatment/inhibition/prevention of tumours. Such an activity is already covered by the claims 1, 4, 5, 67, 70 and claims dependent thereon.

III-2. The subject matter of claims 1-26, 67-70 relates to a method of treatment of human/animal body, which is 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

Reference is made to the following documents:

D1: WO 01/96314 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 20 December

2001 (2001-12-20)

D2: WO 02/074753 A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 26 September
2002 (2002-09-26)

1. NOVELTY (Article 33(1) and 33(2) PCT)

The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-76 is new in the sense of Article 33(2) PCT in view of the prior art.

- 1.1. The present application relates to pyrimidine derivatives of formula (I) *per se* (cf claims 28-66), to a process for their preparation (cf claims 72-76), to the use of the pyrimidine derivatives of formula (I) or (II) for treating tumours (cf claims 1-26, 67-70) and to pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) or (II) (cf claims 27 and 71).

The compounds of formula (I) are novel over D1 and D2 on the account of the substituent R. Consequently the novelty of the compounds of formula (I) as defined in claims 28-66, of their method of preparation (claims 72-76), of the pharmaceutical composition comprising them (claim 71) as well as the novelty of their medical uses as defined in claims 67-70 is acknowledged.

- 1.2. Some of the compounds of formula (II) are not novel over D1 and D2. However, such compounds are not claimed *per se* in the present application, but only in relation to their medical application as defined in claims 1-27, whereas the compounds of formula (II) disclosed in D1 and D2 are said to be useful in agriculture for the control of phytopathogenic fungi.

Therefore, the novelty of the medical uses of the compounds of formula (II) (claims 1-26) as well as the novelty of the pharmaceutical compositions comprising them (claim 27) is acknowledged.

2. INVENTIVE STEP (Article 33(1) and 33(3) PCT)

The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-76 appears to involve an inventive step in view of D1 and D2 in the sense of Article 33(3) PCT.

- 2.1. The problem to be solved by the present invention is the provision of a new treatment of cancer growth.

The new compounds of formula (I) (also claimed *per se*) and the known compounds of formula (II) represent the solution proposed by the present application.

- 2.2. D1 and D2, both considered to represent the closest prior art, disclose compounds of formula (II), which are reported to be useful in agriculture for their antifungal activity (and not as anticancer agents as for the present case).

Therefore, an inventive step for the subject-matter of claims 1-76 is acknowledged.

3. INDUSTRIAL APPLICABILITY (Article 33(4) PCT).

For the assessment of the present claims 1-26, 67-70 on the question whether they are 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.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

91

5-ARILPIRIMIDINAS COMO AGENTES ANTI-CANCER

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a ciertos compuestos de 5-
arilpirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de los
mismos, y composiciones que contienen estos compuestos o una
sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde los
compuestos son agentes anti-cáncer útiles para el tratamiento
de cáncer en mamíferos. Esta invención se refiere además a un
10 método para tratar o inhibir el crecimiento de células de
tumores cancerosos y enfermedades asociadas en un mamífero y
proporciona además un método para el tratamiento o prevención
de tumores cancerosos que expresan resistencia a múltiples
fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR, en un mamífero
15 en necesidad del mismo método que comprende administrar al
mamífero una cantidad efectiva de los compuestos o una sal
farmacéuticamente aceptable de los mismos. De manera más
específica, la presente invención se refiere a un método de
tratamiento o inhibición del crecimiento de células de tumores
20 cancerosos y enfermedades asociadas en un mamífero en
necesidad del mismo por promoción de polimerización de
microtúbulo que comprende administrar al mamífero una cantidad
efectiva de los compuestos y sales farmacéuticamente
aceptables de los mismos.

25

94

92

5-ARILPIRIMIDINAS COMO AGENTES ANTI-CANCER

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de 5-arilpirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y a composiciones que contienen los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde los compuestos son agentes anti-cáncer útiles para el tratamiento de cáncer en mamíferos, tratamiento o prevención de tumores cancerosos que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR, y para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor y enfermedades asociadas, en un mamífero en necesidad del mismo por promoción de polimerización de microtúbulos.

Antecedentes de la Invención

La mayoría de los compuestos citoestáticos en uso en la actualidad ya sea inhiben la formación de precursores esenciales para la biosíntesis de ADN o bloquean las ADN-polimerasas o interfieren con la función de plantilla del ADN debido a que el ADN es el objetivo principal para desarrollar fármacos terapéuticos para quimioterapia. Desdichadamente, la inhibición de la formación de precursores esenciales para la biosíntesis de ADN o el bloqueo de las ADN-polimerasas la interferencia con la función de plantilla del ADN también afecta los tejidos normales.

93

Los fármacos anti-microtúbulos son una categoría principal de agentes anti-cáncer (Rowinsky, E.K., y Tolcher, A.W. Antimicrotubule agents. In: V.T. Devita, Jr., S. Hellman, y S.A. Rosenberg (eds.), Cancer Principles and Practice, Ed. 6, pp. 431-452. Philadelphia: Lippincott Williams y Wilkins, 2001). Trabajan al interferir con la función de microtúbulos celulares, particularmente el eje mitótico. La interferencia de la función normal del eje conduce a muerte celular apoptótica.

Actualmente, hay tres clases principales de agentes farmacológicos anti-microtúbulos conocidos. Cada uno tiene una región distinta de unión en β -tubulina y distintos efectos en la función de los microtúbulos. Estas clases son: 1) agentes del sitio de taxano que promueve la formación de microtúbulos y estabiliza los microtúbulos; 2) agentes del sitio vinca/péptido que desestabilizan los microtúbulos e inducen frecuentemente formación de polímeros anormales o agregados a altas concentraciones; y 3) agentes del sitio de colquicina que también desestabilizan los microtúbulos y en general no inducen otros polímeros (Hamel, E. Antimitotic natural products y their interactions with tubulin. Med. Res. Rev., 16: 207-231, 1996). La mayoría de los ligandos para las tres clases de sitios son productos naturales o derivados semi-sintéticos de productos naturales.

El paclitaxel y su derivado semi-sintético, el

docetaxel (Taxotere^{MR}) interfiere con la formación de microtúbulos y estabiliza los microtúbulos. El Paclitaxel (Taxol^{MR}), es un diterpeno aislado de la corteza del tejo Occidental (Pacífico), *Taxus brevifolia* y es representativo de una nueva clase de agente terapéutico que tiene un sistema de anillo de taxano. Adicionalmente se encontró en otros miembros de la familia Taxaceae que incluye el tejo de Canadá (*Taxus canadensis*) encontrado en Gaspesia, Canadá oriental y *Taxus baccata* encontrado en Europa cuyas agujas contienen paclitaxel y análogos y proporcionan por lo tanto un recurso renovable de paclitaxel y derivados. El extracto crudo se probó por primera vez durante la década de 1960 y se aisló su principio activo en 1971 y la estructura química se identificó (M.C. Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93, 2325 (1971)). Adicionalmente, se mostró a través de prueba adicional, una amplia variedad de actividad sobre células de melanoma, leucemia, varios carcinomas, sarcomas y linfomas no de Hodgkin así como varios tumores sólidos en animales. El paclitaxel y sus análogos se han producido por síntesis parcial a partir de 10-desacetilbacatina III, un precursor obtenido de las agujas y puntas del tejo y por síntesis total (Holton, et al., J. Am. Chem. Soc. 116:1597-1601 (1994) y Nicolaou, et al., Nature 367:630-634 (1994)). Se ha mostrado que el paclitaxel posee actividad antitumoral. De manera más reciente, se mostró que la actividad antitumor del paclitaxel es debido a una

promoción de polimerización de microtúbulos (Kumar, N., J. Biol. Chem. 256:10435-10441 (1981); Rowinsky, et al., J. Natl. Cancer Inst., 82:1247-1259 (1990); y Schiff, et al., Nature, 277:665-667 (1979)). El paclitaxel ha mostrado ahora eficiencia en varios tumores humanos en ensayos clínicos (McGuire, et al., Ann. Int. Med., 111:273-279 (1989); Holmes, et al., J. Natl. Cancer Inst., 83:1797-1805 (1991); Kohn et al., J. Natl. Cancer Inst., 86:18-24 (1994); y A. Bicker et al., Anti-Cancer Drugs, 4, 141-148 (1993)).

Se usan clínicamente para tratar varios cánceres humanos dos agentes del sitio de taxano (paclitaxel y docetaxel) y tres agentes del sitio de vinca/péptido (vinblastina, vincristina y vinorelbina). Los taxanos ha probado ser de gran utilidad contra tumores sólidos (por ejemplo, pulmón, mama, ovario) que los vinca-alcaloides, sugiriendo que los agentes que promueven la formación de microtúbulos pueden ser clínicamente superiores a aquellos que desestabilizan los microtúbulos. No se usan de forma terapéutica los agentes del sitio de colquicina.

A pesar del uso clínico extendido de paclitaxel y docetaxel, estos fármacos tienen varias limitaciones que crean una necesidad por agentes mejorados. Primero, muchos tumores son inherentemente resistentes (por ejemplo, tumores de colon) o llegan a ser resistentes después de múltiples ciclos de tratamiento, al menos en parte debido a la expresión de

transportadores de fármaco localizados en las membranas de las células de cáncer que bombean los fármacos fuera de las células y disminuyen de este modo su eficiencia (Gottesman, M.M. Mechanisms de cancer drug resistance. Annu. Rev. Med., 53: 615-627, 2002). El mejor conocido de estos transportadores es la P-glicoproteína. Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos agentes con efectos tipo taxano en la polimerización de microtúbulos que no sean sustratos de la P-glicoproteína u otras bombas y que por lo tanto superen esta causa de resistencia de taxano en pacientes.

Segundo, el paclitaxel y el docetaxel tienen pobre solubilidad en agua y el paclitaxel se debe formular en Cremofor EL, un vehículo que induce reacciones serias de hipersensibilidad (Li, C.L., Newman, R.A., y Wallace, S. Reformulating paclitaxel. Science & Medicine, Ene/Feb: 38-47, 1999). Típicamente, los pacientes se pre-medicán con corticosteroides y anti-histaminas antes de la administración de paclitaxel para reducir al mínimo estas toxicidades. Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos agentes con efectos tipo taxano en la polimerización de microtúbulos que sean altamente solubles en agua y que se puedan administrar en solución salina fisiológica u otro vehículo no tóxico adecuado.

Tercero, el paclitaxel es un producto natural que tiene de una estructura altamente compleja, y el docetaxel es

9X

un derivad semi-sintético cercanamente relaci nado. Por l tanto, existe una necesidad de compuestos que estén fácilmente disponibles a través de síntesis, sean estructuralmente diferentes de los taxanos y que tengan efectos tipo taxano en la polimerización de microtúbulos.

Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica de agentes citotóxicos para el uso en terapia de cáncer. En particular, hay necesidad de agentes citotóxicos que inhiban o traten el crecimiento de tumores que tengan un efecto similar a paclitaxel e interfieran con el proceso de la formación de microtúbulos. Adicionalmente, hay necesidad en la técnica de agentes que aceleren la polimerización de tubulina y estabilicen los microtúbulos ensamblados.

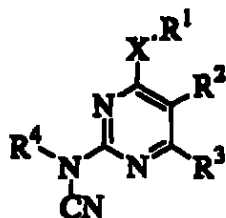
Por consiguiente, sería ventajoso proporcionar nuevos compuestos que proporcionan un método para tratar inhibir proliferación celular, crecimiento neoplástico y crecimiento de tumor maligno en mamíferos al administrar compuestos que tengan actividad anticáncer tipo paclitaxel.,

Adicionalmente, sería ventajoso proporcionar nuevos compuestos que proporcionen un método para tratar o inhibir el crecimiento de tumores cancerosos que expresen resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR.

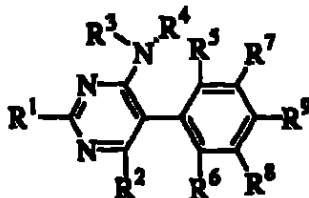
Adicionalmente, será ventajoso proporcionar nuevos compuestos que proporcionen un método para tratar o inhibir el crecimiento de tumores cancerosos en un mamífero con

resistencia inherente o adquirida a agentes quimioterapéuticos y en particular a agentes antimicóticos.

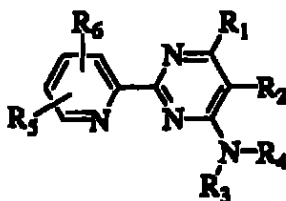
La preparación y uso de 2-(cianoamino)pirimidinas 5-fenil-sustituídas que tienen la siguiente fórmula general como fungicidas se describen en la WO 01/96314A



4 En la WO 02/074753A2 se describen la preparación y uso de 5-fenilpirimidinas que tienen la siguiente fórmula general como fungicidas.



En la WO 02/074753A2 se describen la preparación y uso de 4-amino-2-pirin-2-il)pirimidinas que tienen la siguiente fórmula general como sustancias activas microbicidas.



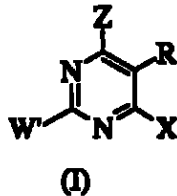
Los compuestos de esta invención son una nueva clase de agentes tipo taxano que satisfacen las necesidades

descritas anteriormente, y que difieren de manera significativa de las clases anteriormente conocidas de compuestos anti-microtúbulos. Los compuestos de esta invención se unen en el sitio vinca de la β -tubulina, tienen aún muchas propiedades que son similares a los taxanos y distintas de los agentes del sitio vinca. En particular, los compuestos de esta invención mejoran la polimerización de la tubulina con alto contenido de proteína asociada a microtúbulo (MAP) en la presencia de GTP a bajas relaciones molares de compuesto:tubulina, de una manera similar a paclitaxel y docetaxel. Los compuestos de esta invención también inducen polimerización de tubulina altamente purificada en la ausencia de GTP bajo condiciones experimentales adecuadas, una actividad que es una marca de los taxanos. Los compuestos de esta invención son potencialmente citotóxicos para muchas líneas de células de cáncer humano en cultivo, incluyendo líneas que sobre expresan los transportadores de membrana MDR (P-glicoproteína), MRP y MXR, y los hacen activos contra líneas celulares que son resistentes a paclitaxel y vincristina. En particular, los ejemplos representativos de esta invención tienen alta solubilidad y se pueden formular en solución salina. Los ejemplos representativos de esta invención son activos como agentes anti-tumor en ratones atímicos que tienen xenoinjertos de tumor humano de carcinoma de pulmón y colon, melanoma, glioblastoma, cuando se dosifican

ya sea de manera intravenosa u oral.

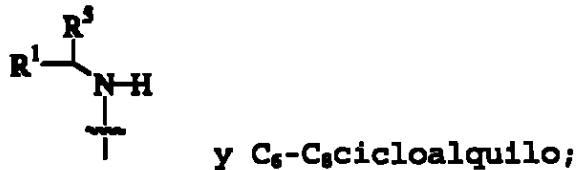
Breve Descripción de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos representados por la fórmula (I):

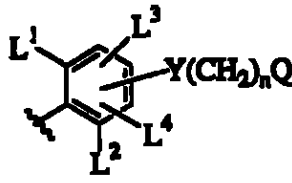


en donde

Z se selecciona de:



R es una porción



n es un número entero de 2, 3 o 4;

L¹ y L², son cada uno independientemente H, F, Cl o

Br;

L³ y L⁴ son H;

X es Cl o Br;

Y es O, S, o -NR²;

Q es OH o -NR³R⁴;

R¹ es H o C₁₋₃alquilo;

101

R^2 es H o C_1-C_3 alquilo;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, o C_1-C_3 alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo, opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^5 es CF_3 o C_2F_5 ;

W' es $-NHR^6$, $-N(CN)R^6$, arilo de 6 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxil, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi, amino, C_1-C_3 alquilamino, C_1-C_3 dialquilamino, formilo, C_1-C_3 alcoxycarbonilo, carboxilo, C_1-C_3 alcanoilo, C_1-C_3 alquiltio, C_1-C_3 alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo; o heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxil, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi, amino, C_1-C_3 alquilamino, C_1-C_3 dialquilamino, formilo, C_1-C_3 alcoxycarbonilo, carboxilo, C_1-C_3 alcanoilo, C_1-C_3 alquiltio, C_1-C_3 alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo;

R^6 es C_1-C_3 alquilo;

R^7 es C_1-C_3 alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

tu

Definiciones

Como se en la presente, el término alquilo significa una porción alquilo recta o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente alcoxi significa un grupo alquil-O- en el cual el grupo alquilo es como se describe anteriormente. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen de manera enunciativa y sin limitación metoxi, etoxi y n-propoxi.

Como se usa en la presente, alcoxycarbonilo significa una porción $-C(O)(O)alquilo$ en la cual el grupo alquilo es como se describe anteriormente.

Como se usa en la presente, carboxilo significa un grupo $-COOH$.

Como se usa en la presente, alcanilo significa un grupo $-C(O)alquilo$ en donde el grupo alquilo es como se define anteriormente.

Como se usa en la presente alquiltio significa un grupo alquil-S- en el cual el grupo alquilo es como se describe anteriormente.

Como se usa en la presente, alquilamido significa un grupo $-C(O)NHalquilo$ en donde alquilo se describe anteriormente.

Como se usa en la presente, un anillo heterocíclico es un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene 1-2 átomo de nitrógeno, 0-1 átomos de oxígeno y 0-1 átomos de azufre

dentro del anillo en donde el anillo está opcionalmente sustituido con C₁-C₃alquilo. Los ejemplos representativos no limitantes incluyen: morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, y azetidina.

Como se usa en la presente, arilo significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃alcoxi, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, formilo, C₁-C₃alcoxycarbonilo, carboxilo, C₁-C₃alcanoilo, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo. Una modalidad preferida de arilo es un anillo aromático que tiene 6 átomos de carbono. Los ejemplos de arilo, representativo no limitantes incluyen: fenilo, 1-naftilo, y 2-naftilo.

Como se usa en la presente, heteroarilo es un sistema de anillo heterocíclico aromático (monocíclico o bicíclico) de 5 a 10 átomos de anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos que incluye de manera enunciativa y sin limitación halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃alcoxi, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, formilo, C₁-C₃alcoxycarbonilo, carboxilo, C₁-C₃alcanoilo, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃alquilamido, fenilo, fenoxi,

bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo grupos. Una modalidad preferida de heteroarilo es un sistema de anillo heterocíclico aromático que tiene 5 o 6 átomos de anillo que tiene 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos no limitantes de heteroarilo incluyen: 1-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-piridilo, 2-pirimidinilo, y 3-isoquinolinilo.

Cicloalquilo como se usa en la presente significa un anillo monocíclico, carbocíclico, saturado que tiene de 6 a 8 átomos de carbono. Opcionalmente sustituido con C₁-C₃alquilo. Los ejemplos representativos no limitantes incluyen: ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en la presente, halógeno significa F, Cl o Br.

Fenilo como se usa en la presente se refiere a un anillo aromático de 6 miembros de carbono

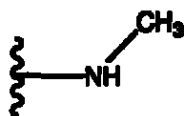
Como se usa en la presente, fenoxi significa un grupo -O-fenilo en donde fenilo es como se describe anteriormente.

Como se usa en la presente, bencilo significa un grupo -CH₂-fenilo en donde fenilo es como se describe anteriormente.

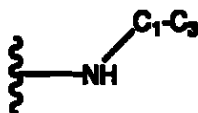
Como se usa en la presente, benciloxi significa un grupo -O-CH₂-fenilo donde fenilo es como se describe anteriormente.

Como se usa en la presente, N-metilamina significa

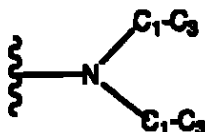
una porción de la fórmula



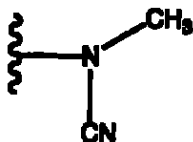
Como se usa en la presente, alquil-amino significa una porción de la fórmula



Como se usa en la presente dialquilamino significa una porción de la fórmula



Como se usa en la presente N-metilcianamido significa una porción de la fórmula



La presente invención proporciona un método para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceros y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo al administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también proporciona un método

para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en mamíferos en necesidad del mismo al interactuar con tubulina y microtúbulos por promoción de polimerización de microtúbulos que comprende administrar a un mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Un método para promover la polimerización de tubulina comprende poner en contacto un sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

También se proporciona por la presente invención un método para el tratamiento o prevención de tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo, método que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención proporciona además un método para promover polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina al poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, esta invención proporciona un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina que comprende poner en contacto el sistema que

contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona por esta invención un compuesto de la Fórmula (I) en combinación o asociación con un portador farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, esta invención proporciona un método para tratar, inhibir el crecimiento de, o erradicar un tumor en un mamífero en necesidad del mismo, en donde el tumor es resistente a al menos un agente quimioterapéutico que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de los compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

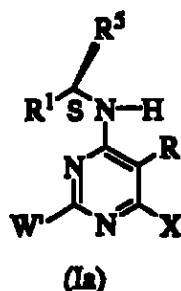
Los compuestos de esta invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico y algunos de los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta manera pueden dar estereoisómeros, tal como enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros de la presente invención se nombran de acuerdo al Sistema Cahn-Ingold-Prelog. En tanto que se muestra con respecto a la estereoquímica en la Fórmula (I), la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros individuales; así

como las mezclas racémicas y otras mezclas de estereoisómeros R y S (mezclas escalémicas que son mezclas de cantidades desiguales de enantiómeros) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Incluidos en el alcance de la presente invención están los isómeros (R) y (S) de los compuestos de la Fórmula general (I) que tienen un centro quiral y los racematos de los mismos y en particular compuestos de la fórmula (Ia) y fórmula (Ib). Una modalidad preferida de esta invención son isómeros (S) de los compuestos de la fórmula general (I) que tienen un centro quiral. Una modalidad preferida adicional de esta invención son isómeros (S) y compuestos de la Fórmula general (I) que tienen un centro quiral. Una modalidad preferida adicional de esta invención son isómeros (R) de compuestos de la Fórmula general (I) que tienen un centro quiral. La presente invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos ya sea libres de otros estereoisómeros o mezclados con otros estereoisómeros en cualquier proporción y de esta manera incluyen, por ejemplo, mezcla racémica de enantiómeros así como la mezcla diastereomérica de isómeros. La configuración absoluta de cualquier compuesto se puede determinar por cristalografía convencional de rayos x.

Se pueden obtener isómeros ópticos en forma pura por técnicas normales de separación o sistemas específicos de enantiómeros.

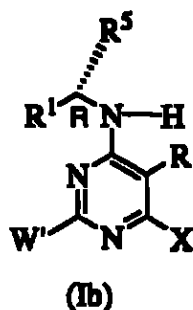
109

Una modalidad preferida de la invención es un compuesto de la fórmula (Ia):



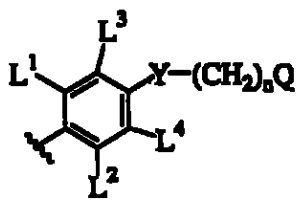
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una modalidad preferida de la invención es un compuesto de la fórmula (Ib):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una modalidad preferida adicional, son compuestos de la Fórmula (I), en donde R es la porción



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

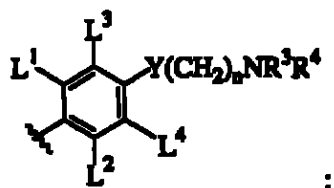
También preferidos son compuestos de la Fórmula (I) donde Z es C₆-C₈cicloalquilo o una sal farmacéuticamente

112

aceptable de los mismos.

Entre el grupo más preferido de compuestos de esta invención de acuerdo a la Fórmula (Ia) que incluye sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están aquellos en donde:

R es la porción:



$n = 3$;

R^1 es H o metilo;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o C_1 - C_3 alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^5 es CF_3 ;

R^7 es C_1 - C_3 alquilo;

L^1 es F;

L^2 es F;

L^3 es H;

L^4 es H;

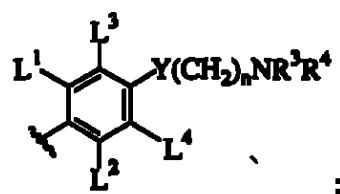
X es Cl;

Y es O;

W' es un grupo N-metilamino, N-metilcianamido, 1-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-piridilo, 2-pirimidinilo, o 3-isoquinolinilo.

Entre el grupo más preferido de compuestos de esta invención de acuerdo a la Fórmula (Ib) incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están aquellos en donde:

R es la porción:



n = 3;

R¹ es H o metilo;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente H o C₁-C₃alquilo; o R³ y R⁴ cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R⁷;

R⁵ es CF₃;

R⁷ es C₁-C₃alquilo;

L¹ es F;

L² es F;

L³ es H;

L⁴ es H;

(13)

L⁴ es H;

X es Cl;

Y es O;

W' es un grupo N-metilamino, N-metilcianamido, 1-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-piridilo, 2-pirimidinilo, o 3-isoquinolinilo.

Los compuestos específicamente preferidos de esta invención de acuerdo a la Fórmula (I) son los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

4-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-ilo(metil)cianamida,

6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N³-metil-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-2,4-diamina,

(4-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

4-cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida,

{4-cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-ilo}metilcianamida,

6-cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-

112

119

(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,2'-bipirimidin-4-amina,

6-cloro-5-[4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil]-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

N-{3-[4-(4-cloro-6-cicloheptil-2-pirazin-2-il)pirimidin-5-il]-3,5-difluorofenoxi]propil}-N-metilamina,

6-cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

1/3

115

6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina y

2-(5-azidopiridin-2-il)-6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina.

Los compuestos específicamente preferidos de esta invención de acuerdo a la fórmula (Ia) son los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

(4-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}-pirimidin-2-il)metilcianamida,

6-cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]-fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-pirimidin-4-amina,

6-cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina y

6-cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]-fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-pirimidin-4-amina.

Los compuestos especialmente preferidos de esta invención de acuerdo a la fórmula (Ib) son los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

(4-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-

116

difluorofenil}-6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

6-cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina y

6-cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina.

La presente invención proporciona:

(i) un método para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo al administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

(ii) un método para el tratamiento o inhibición del crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en mamíferos en necesidad del mismo al interactuar con tubulina y microtúbulos por promoción de polimerización de microtúbulos que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de los compuestos de la fórmula (II) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

(iii) un método para promover la polimerización de

tubulina que comprende poner en contacto un sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención;

(iv) un método para el tratamiento o prevención de tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo, método que comprende administrar a un mamífero una cantidad efectiva de compuestos de la fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

(v) un método para promover polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina que comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

(vi) un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene microtúbulos que comprende poner en contacto el sistema que contiene microtúbulos con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(vii) un método para tratar, inhibir el crecimiento de, o erradicar un tumor en un mamífero en necesidad del mismo, en donde el tumor es resistente a al menos a un agente quimioterapéutico que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de los compuestos de la fórmula (II) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

118

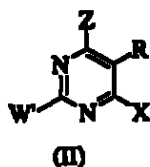
La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (II) en combinación o asociación con un portador farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula (II) pueden contener un átomo de carbono asimétrico y algunos de los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta manera pueden dar estereoisómeros, tal como enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros de la fórmula (II) se nombran de acuerdo al Sistema Cahn-Ingold-Prelog. En tanto que se muestra con respecto a la estereoquímica en la Fórmula (II), la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros individuales así como las mezclas racémicas y otras mezclas de estereoisómeros R y S (mezclas escalémicas que son mezclas de cantidades desiguales de enantiómeros) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Incluidos en el alcance de la presente invención están los isómeros (R) y (S) de los compuestos de la fórmula general (II) que tienen un centro quiral y los racematos de los mismos y en particular compuestos de la fórmula (IIa) y fórmula (IIb). Una modalidad preferida de esta invención son los isómeros (S) de l s

compuestos de la fórmula general (II) que tienen un centro quiral. Una modalidad preferida adicional de esta invención son los isómeros (R) de los compuestos de la fórmula general (II) que tienen un centro quiral. La presente invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos ya sea libres de otros estereoisómeros o mezclados con otros estereoisómeros en cualquier proporción y de esta manera incluye, por ejemplo, mezclas racémicas de enantiómeros así como la mezcla diastereomérica de isómeros. La configuración absoluta de cualquier compuesto se puede determinar por cristalografía de rayos X convencional.

Se pueden obtener isómeros ópticos en forma pura por técnicas normales de separación o sistemas específicos de enantiómeros.

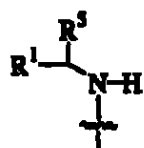
La presente invención también proporciona un método para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo al administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II):



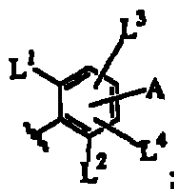
en donde:

Z se selecciona de:

no

y C₆-C₈cicloalquilo;

R es una porción



X es Cl o Br;

L¹, L², L³ y L⁴ son cada uno independientemente H, F, Cl

o Br;

A es H, F, Cl, Br, o Y(CH₂)_nQ;Y es O, S, o NR²;

n es un número entero de 2, 3, o 4;

Q es OH o -NR³R⁴;R¹ es H o C₁-C₃alquilo;R² es H o C₁-C₃alquilo;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente H o C₁-C₃alquilo; o R³ y R⁴ cuando se toman opcionalmente de forma conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R⁷;

R⁵ es CF₃ o C₂F₅;

W' es -NHR⁶, -N(CN)R⁶, arilo de 6 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente

12

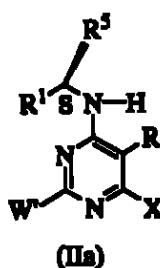
seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃alcoxi, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, formilo, C₁-C₃alcoxicarbonilo, carboxilo, C₁-C₃alcanoilo, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo; o heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃alcoxi, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, formilo, C₁-C₃alcoxicarbonilo, carboxilo, C₁-C₃alcanoilo, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo;

R⁶ es C₁-C₃alquilo;

R⁷ es C₁-C₃alquilo;

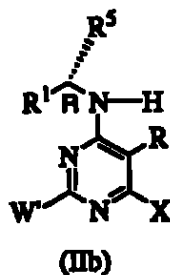
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una modalidad preferida de la presente invención es proporcionar un método para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula (IIa):



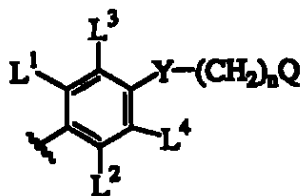
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Una modalidad preferida de la presente invención es proporciona un método para tratar o prevenir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la Fórmula (IIb):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Una modalidad adicional preferida de la presente invención es proporcionar un método para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula (II) en donde R es una porción:

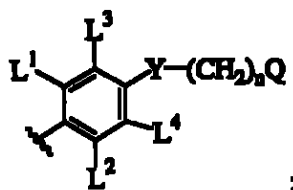


o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Entre las modalidades más preferidas de la presente invención está proporcionar un método para tratar o inhibir el

crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la Fórmula (IIa) incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

R es una porción:



n=3;

Y es O;

Q es -NR³R⁴;

R¹ es H o metilo;

R⁵ es CF₃;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente H o C₁-C₃alquilo; o R³ y R⁴ cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R⁷;

R⁶ es C₁-C₃alquilo;

R⁷ es C₁-C₃alquilo;

L¹ es F;

L² es H o F;

L³ es H;

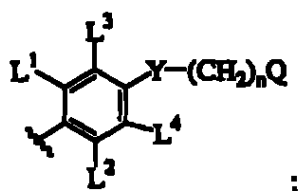
L^4 es H;

X es Cl o Br;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Entre las modalidades más preferidas de la presente invención está proporcionar un método para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la Fórmula (IIb) incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

R es una porción



$n=3$;

Y es O;

Q es $-\text{NR}^3\text{R}^4$;

R^1 es H o metilo;

R^5 es CF_3 ;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o C_1 - C_3 alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R^7 ;

125

R^6 es C_1-C_3 alquilo;

R^7 es C_1-C_3 alquilo;

L^1 es F;

L^2 es H o F;

L^3 es H;

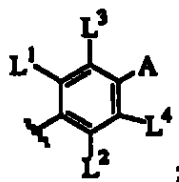
L^4 es H;

X es Cl o Br;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Entre las modalidades más preferidas de la presente invención está proporcionar un método para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de compuestos de acuerdo a la Fórmula (IIa) incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son aquellos en donde:

R es una porción



A es F;

R^1 es H o metilo;

R^5 es CF_3 ;

R^6 es C_1-C_3 alquilo;

L^1 es F;

12

L^2 es H o F;

L^3 es H;

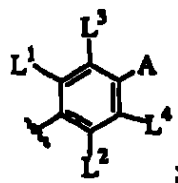
L^4 es H;

X es Cl o Br;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Entre las modalidades más preferidas de la presente invención está proporcionar un compuesto para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de compuestos de acuerdo a la Fórmula (IIb) incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde:

R es una porción



A es F;

R^1 es H o metilo;

R^5 es CF_3 ;

R^6 es C_1 - C_3 alquilo;

L^1 es F;

L^2 es H o F;

L^3 es H;

L^4 es H;

127

X es Cl o Br;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos especialmente preferidos de esta invención de acuerdo a la fórmula (II) útiles en un método para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seleccionan de:

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il(metil)cianamida,

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il]etilcianamida,

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)-2,2'-bipirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-4-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-3-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

128

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-isoquinolin-1-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-isoquinolin-3-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-tien-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(2-furil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-imidazoil-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirrol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N³-metil-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-2,4-

diamina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

4-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida,

{4-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il}metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,2'-bipirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletilpirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

N-{3-[4-(4-Cloro-6-cicloheptil-2-pirazin-2-ilpirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}-N-metilamina,

6-Cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirrol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(4-metilpiridin-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(5-nitropiridin-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina y

2-(5-Azidopiridin-2-il)-6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina.

131

Los compuestos especialmente preferidos de esta invención de acuerdo a la fórmula (IIa) útiles en un método para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado de:

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina y

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina.

134

132

Los compuestos especialmente preferidos de esta invención de acuerdo a la fórmula (IIb) útiles en un método para tratar o inhibir el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas de un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

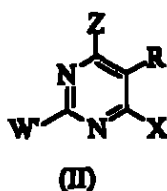
6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl]pirimidin-4-amina y

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl]pirimidin-4-amina.

5

La presente invención proporciona un método para promover la polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina que comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II):

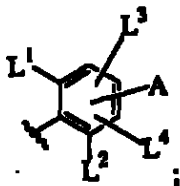


en donde: .

Z se selecciona de:



R es una porción



X es Cl o Br;

L¹, L², L³ y L⁴ son cada uno independientemente H, F, Cl o Br; A es H, F, Cl, Br, o Y(CH₂)_nQ;

Y es O, S, o -NR²;

n es un número entero de 2, 3, o 4;

Q es OH o -NR³R⁴;

R¹ es H o C₁-C₃alquilo;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o C_1 - C_3 alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^5 es CF_3 o C_2F_5 ;

W' es $-NHR^6$, $-N(CN)R^6$, arilo de 6 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 alcoxi, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, formilo, C_1 - C_3 alcoxycarbonilo, carboxilo, C_1 - C_3 alcanoilo, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo; o heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 alcoxi, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, formilo, C_1 - C_3 alcoxycarbonilo, carboxilo, C_1 - C_3 alcanoilo, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo;

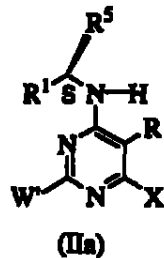
R^6 es C_1 - C_3 alquilo;

R^7 es C_1 - C_3 alquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

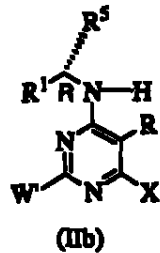
También se proporciona por esta invención un método

para promover la polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina que comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (IIa):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

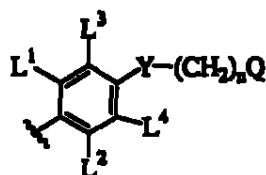
Una modalidad preferida de la presente invención es proporcionar un método para promover la polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina que comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (IIb):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Una modalidad adicional preferida de la presente invención es proporcionar un método para promover la polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina que comprende poner en contacto el sistema que contiene

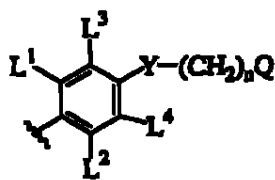
tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula (II) en donde R es una porción



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Una modalidad más preferida de la presente invención es proporcionar un método para promover la polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina que comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula (IIa) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

R es una porción



$n = 3$;

Y es O;

Q es $-NR^3R^4$;

R^1 es H o metilo;

R^5 es CF_3 ;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o C_1 - C_3 alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un

137

anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R⁷;

R⁶ es C₁-C₃alquilo;

R⁷ es C₁-C₃alquilo;

L¹ es F;

L² es H o F;

L³ es H;

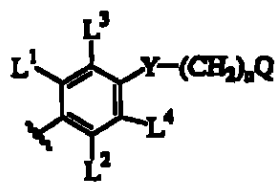
L⁴ es H;

X es Cl o Br;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Una modalidad más preferida de la presente invención es proporcionar un método para promover la polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina que comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula (IIb) incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

R es



n=3;

Y es O;

Q es -NR³R⁴;

R¹ es H o metilo;

142

R^5 es CF_3 ;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o C_1 - C_3 alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^6 es C_1 - C_3 alquilo;

R^7 es C_1 - C_3 alquilo;

L^1 es F;

L^2 es H o F;

L^3 es H;

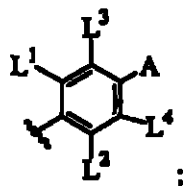
L^4 es H;

X es Cl o Br;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Una modalidad más preferida de la presente invención es proporcionar un método para promover la polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina que comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula (IIa) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en donde:

R es una porción



A es F;

R¹ es H o metilo;

R⁵ es CF₃;

R⁶ es C₁-C₃alquilo;

L¹ es F;

L² es H o F;

L³ es H;

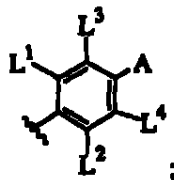
L⁴ es H;

X es Cl o Br;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una modalidad más preferida de la presente invención es proporcionar un método para promover la polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina que comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la Fórmula (IIb) incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R es una porción



A es F;

R¹ es H o metilo;

R⁵ es CF₃;

R⁶ es C₁-C₃alquilo;

L^1 es F;

L^2 es H o F;

L^3 es H;

L^4 es H

X es Cl o Br;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos específicamente preferidos de esta invención útiles en un método para promover la polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina que comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il(metil)cianamida,

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il]etilcianamida,

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)-2,2'-bipirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-4-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-3-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -5-
(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -5-
(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N- [2,2,2-trifluoro-1-
metiletil] -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-quinolin-2-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -5-
(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-isoquinolin-1-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -
5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-isoquinolin-3-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -
5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-tien-2-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -5-
(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2- (2-furil) -N- (2,2,2-trifluoroetil) -5-
(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2- (1H-imidazol-1-il) -N- (2,2,2-
trifluoroetil) -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2- (1H-pirazol-1-il) -N- (2,2,2-trifluoroetil) -
5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2- (1H-pirazol-1-il) -N- [2,2,2-trifluoro-1-
metiletil] -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2- (1H-pirrol-1-il) -N- (2,2,2-trifluoroetil) -
5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

4-Cloro-5- {4- [3- (dimetilamino) propoxi] -2,6-

difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N²-metil-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-2,4-diamina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

4-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida,

{4-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il)metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,2'-bipirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-

trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-

trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

N-{3-[4-(4-Cloro-6-cicloheptil-2-pirazin-2-il)pirimidin-5-il]-3,5-difluorofenoxi]propil}-N-metilamina,

6-Cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirrol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(4-metilpiridin-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(5-nitropiridin-2-il)-N-(2,2,2-

144

trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina y

2-(5-Azidopiridin-2-il)-6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina.

Los compuestos específicamente preferidos de esta invención útiles en un método para promover la polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina que comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula (IIa) o una sal del mismo seleccionado de:

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino})pirimidin-2-il)metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina y

145

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina.

Los compuestos específicamente preferidos de esta invención útiles en un método para promover la polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina que comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula (IIb) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo seleccionado de:

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino)pirimidin-2-il)metilcianamida,

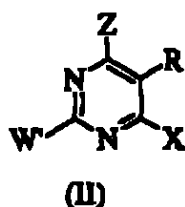
6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina y

146

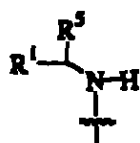
6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina.

Adicionalmente proporcionado por la presente invención es un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina al poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



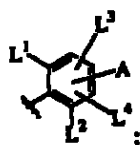
en donde:

Z se seleccionada de



y C₆-C₈ cicloalquilo;

R es una porción



X es Cl ó Br:

L¹, L², L³ y L⁴ son cada uno independientemente H, F,

144

147

Cl ó Br;

A es H, F, Cl, Br, ó $Y(CH_2)_nQ$;

Y es O, S, o $-NR^2$;

n es un número entero de 2, 3 ó 4;

Q es OH ó $-NR^3R^4$;

R^1 es H ó C_1-C_3 alquilo;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H ó C_1-C_3 alquilo; ó R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de forma conjunta con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^5 es CF_3 ó C_2F_5 ;

W' es $-NHR^6$, $-N(CN)R^6$, arilo de 6 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, azido, nitro, ciano, hidroxí, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi, amino, C_1-C_3 alquilamino, C_1-C_3 dialquilamino, formilo, C_1-C_3 alcóxicarbonilo, carboxilo, C_1-C_3 alcanoilo, C_1-C_3 alquiltio, C_1-C_3 alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo; o heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, azido, nitro, ciano, hidroxí, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi, amino, C_1-C_3 alquilamino, C_1-C_3 dialquilamino, formilo, C_1-C_3 alcóxicarbonilo, carboxilo, C_1-C_3

148

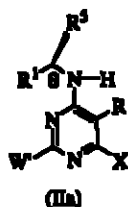
alcanoilo, C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo;

R⁶ is C₁-C₃ alquilo;

R⁷ es C₁-C₃ alquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

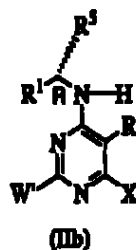
Una modalidad preferida de la presente invención es proporcionar un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina al poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

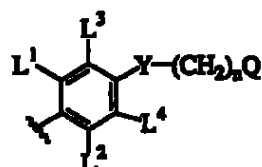
Una modalidad preferida de la presente invención es proporcionar un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina al poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (IIb)

58



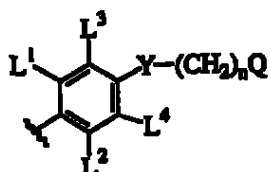
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Una modalidad adicional preferida de la presente invención es proporcionar un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina al poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II) en donde R es una porción



Una modalidad más preferida de la presente invención es proporcionar un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina al poner en contacto un sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (IIa) en donde:

R es una porción



N = 3;

Y es O;

Q es $-NR^3R^4$;

R^1 es H o metilo

R^5 es CF^3 ;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H ó C_1-C_3 alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de forma conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^6 es C_1-C_3 alquilo;

R^7 es C_1-C_3 alquilo;

L^1 es F;

L^2 es H ó F;

L^3 es H;

L^4 es H;

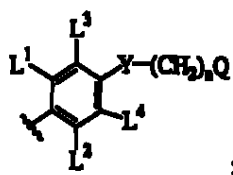
X es Cl ó Br;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Una modalidad más preferida de la presente invención es proporcionar un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina al poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (IIb) en donde:

R es una porción

151



$n = 3;$

Y es O;

Q es $-NR^3R^4;$

R^1 es H ó metilo;

R^5 es $CF_3;$

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H ó C_1-C_3 alquilo; ó R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual están unidos cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con $R^7;$

R^6 es C_1-C_3 alquilo;

R^7 es C_1-C_3 alquilo;

L^1 es F;

L^2 es H ó F;

L^3 es H;

L^4 es H;

X es Cl ó Br;

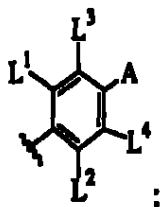
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Una modalidad más preferida de la presente invención es proporcionar un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina al poner en contacto el sistema

152

que contiene tubulina c n una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (IIa) en donde:

R es una porción



A es F;

R¹ es H ó metilo;

R⁵ es CF₃;

R⁶ es C₁-C₃ alquilo;

L¹ es F;

L² es H ó F;

L³ es H;

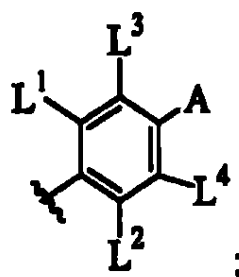
L⁴ es H;

X es Cl ó Br;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una modalidad más preferida de la presente invención es proporcionar un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina para poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (IIb) en donde:

R es una porción



A es F;

R¹ es H ó metilo;

R⁵ es CF₃;

R⁶ es C₁-C₃ alquilo;

L¹ es F;

L² es H ó F;

L³ es H;

L⁴ es H;

X es Cl ó Br;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos específicamente preferidos de esta invención útiles en un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina al poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II) son los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il(metil)cianamida,

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il]etilcianamida,

154

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)-2,2'-bipirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-4-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-3-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-isoquinolin-1-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-isoquinolin-3-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-tien-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(2-furil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-

154

155

trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-

5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-

metiletil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirrol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-

5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-

difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-

il(metil)cianamida,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-

difluorofenil}-N²-metil-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-2,4-

diamina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-

difluorofenil}-6-[2,2,2-trifluoro-1-

metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

4-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-

difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-

il(metil)cianamida,

{4-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-

difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-

il}metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-

(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-

1-metiletil]pirimidin-4-amina,

156

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,2'-bipirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

N-{3-[4-(4-Cloro-6-cicloheptil-2-pirazin-2-il)pirimidin-5-il]-3,5-difluorofenoxi]propil}-N-metilamina,

157

6-Cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirrol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(4-metilpiridin-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(5-nitropiridin-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina y

2-(5-Azidopiridin-2-il)-6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina.

Una modalidad más preferida de esta invención útil en un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina al poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (IIa) son los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-

165

metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina y

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina.

Una modalidad más preferida de esta invención útil en un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina para poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (IIb) son los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

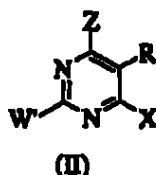
(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina y

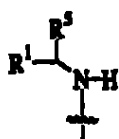
6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención de tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo, método que comprende administrar un mamífero a una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II):



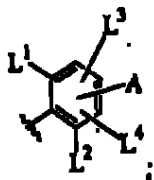
en donde:

Z se selecciona de:



y C₆-C₈ cicloalquilo;

R es una porción del grupo



X es Cl ó Br:

L¹, L², L³ y L⁴ son cada uno independientemente H, F, Cl ó Br;

A es H, F, Cl, Br, ó Y(CH₂)_nQ;

Y es O, S, ó -NR²;

n es un número entero de 2, 3 ó 4;

Q es OH ó -NR³R⁴;

R¹ es H ó C₁-C₃ alquilo;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente H ó C₁-C₃ alquilo; ó R³ y R⁴ cuando se toman opcionalmente de forma conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se unen cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R⁷;

R⁵ es CF₃ ó C₂F₅;

W' es -NHR⁶, -N(CN)R⁶, arilo de 6 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, azido, nitro, ciano, hidroxilo, C₁-C₃ alquilo, C₁-C₃ alcoxi, amino, C₁-C₃ alquilamino, C₁-C₃ dialquilamino, formilo, C₁-C₃ alcóxicarbonilo, carboxilo, C₁-C₃ alcanóilo, C₁-C₃ alquiltio,

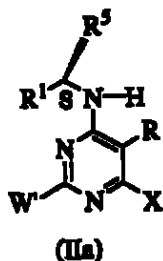
C₁-C₃ alquilamido, fenilo, fenoxi, bencil, benzoxi, furilo, y ciclopropilo; o heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, azido, nitro, ciano, hidroxilo, C₁-C₃ alquilo, C₁-C₃ alcoxi, amino, C₁-C₃ alquilamino, C₁-C₃ dialquilamino, formilo, C₁-C₃ alcoxicarbonilo, carboxilo, C₁-C₃ alcanilo, C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo;

R⁶ es C₁-C₃ alquilo;

R⁷ es C₁-C₃ alquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

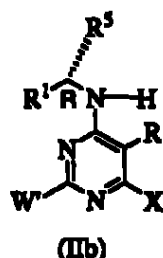
Una modalidad preferida de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento de prevención de tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo, método que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la Fórmula (IIa):



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

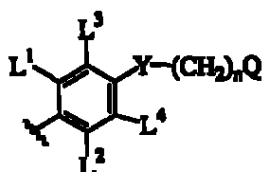
Una modalidad preferida de la presente invención es

proporcionar un método para el tratamiento de prevención de tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo, método que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la Fórmula (IIb):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Adicionalmente preferidos son los compuestos de la fórmula (II) en donde R es una porción.

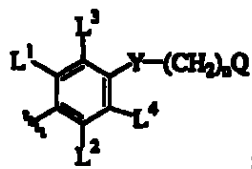


o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una modalidad más preferida de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento o prevención de tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo, método que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula (IIa) en donde:

163

R es



n = 3;

Y es O;

Q es -NR³R⁴;

R¹ es H o metilo;

R⁵ es CF₃;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente H o C₁-C₃alquilo; o R³ y R⁴ cuando se toman opcionalmente de forma conjunta con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo substituido opcionalmente con R⁷;

R⁶ es C₁-C₃alquilo;

R⁷ es C₁-C₃alquilo;

L¹ es F;

L² es H o F;

L³ es H;

L⁴ es H;

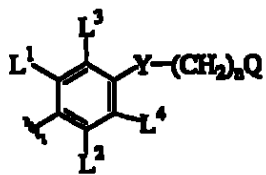
X es Cl o Br;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Una modalidad más preferida de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento o prevención de

tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo, método que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula (IIb) en donde:

R es



n = 3;

Y es O;

Q es $\text{-NR}^3\text{R}^4$;

R^1 es H o metilo;

R^5 es CF_3 ;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de forma conjunta con el átomo de nitrógeno al cual esta unido cada uno, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^6 es $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^7 es $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

L^1 es F;

L^2 es H o F;

L^3 es H;

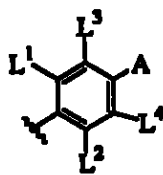
L^4 es H;

X es Cl o Br;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una modalidad más preferida de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento o prevención de tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo, método que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la Fórmula (IIa) en donde:

R es



A es F;

R^1 es H o metilo;

R^5 es CF_3 ;

R^6 es C_1 - C_3 alquilo;

L^1 es F;

L^2 es H o F;

L^3 es H;

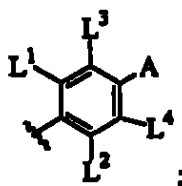
L^4 es H;

X es Cl o Br;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una modalidad más preferida de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento o prevención de tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo, método que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la Fórmula (IIb) en donde:

R es



A es F;

R¹ es H o metilo;

R⁵ es CF₃;

R⁶ es C₁-C₃alquilo;

L¹ es F;

L² es H o F;

L³ es H;

L⁴ es H;

X es Cl o Br;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos específicamente preferidos de esta invención de acuerdo a la Fórmula (II) son los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

útiles en un método para el tratamiento prevención de tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo son los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos:

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il(metil)cianamida,

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il]etilcianamida,

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletíl]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)-2,2'-bipirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-4-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-3-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletíl]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-isoquinolin-1-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-
5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-isoquinolin-3-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-
5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-tien-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-
(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(2-furil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-
(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-
trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-
5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-
metiletil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirrol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-
5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-
difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-
il(metil)cianamida,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-
difluorofenil}-N²-metil-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-2,4-
diamina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-
difluorofenil}-6-{[2,2,2-trifluoro-1-
metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

4-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida,

{4-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il}metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,2'-bipirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-

170

difluorofenil}-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-
pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-
difluorofenil}-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-
trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimetilamino)-
propoxi]-fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-
metiletil)pirimidin-4-amina,

N-{3-[4-(4-Cloro-6-cicloheptil-2-pirazin-2-
ilpirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}-N-metilamina,

6-Cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(2,2,2-
trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirrol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-
5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(4-metilpiridin-2-il)-N-(2,2,2-
trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(5-nitropiridin-2-il)-N-(2,2,2-
trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina y

2-(5-Azidopiridin-2-il)-6-cloro-5-{4-[3-
(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-
trifluoroetil)pirimidin-4-amina.

Los compuestos específicamente preferidos de esta
invención de acuerdo a la Fórmula (IIa) son los siguientes
compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
útiles en un método para el tratamiento o prevención de

tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo son los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos:

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]-fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]-fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina y

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]-fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina.

Los compuestos específicamente preferidos de esta invención de acuerdo a la Fórmula (IIb) son los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

172

útiles en un método para el tratamiento o prevención de tumores que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo son los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos:

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino)pirimidin-2-il)metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina y

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina.

Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de la invención se pueden preparar a

173

173

partir de: (a) materiales de inicio comercialmente disponibles, (b) materiales de inicio conocidos que se pueden preparar como se describe en los procedimientos de la literatura o (c) nuevos compuestos intermedios descritos en los esquemas de reacción y en procedimientos experimentales en la presente.

Las reacciones se realizan en un solvente apropiado a los reactivos y materiales empleados y adecuados para la transformación que se efectúa. Se entiende por aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica que las varias funcionalidades presentes en la molécula deben estar consistentes con las transformaciones químicas propuestas. Esto puede necesitar juicio a fin de ordenar los pasos de síntesis. Se debe hacer consideración apropiada en cuanto a la protección de los grupos funcionales reactivos para prevenir reacciones secundarias indeseadas.

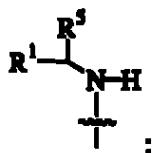
Los sustituyentes de los materiales de inicio pueden ser incompatibles con algunas de las condiciones de reacción. Estas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la técnica. Las reacciones se corrieron bajo atmósferas inertes en donde es apropiado.

La preparación de los compuestos de esta invención abarcados por las Fórmulas (I) y (II) en donde

Z es

176

174



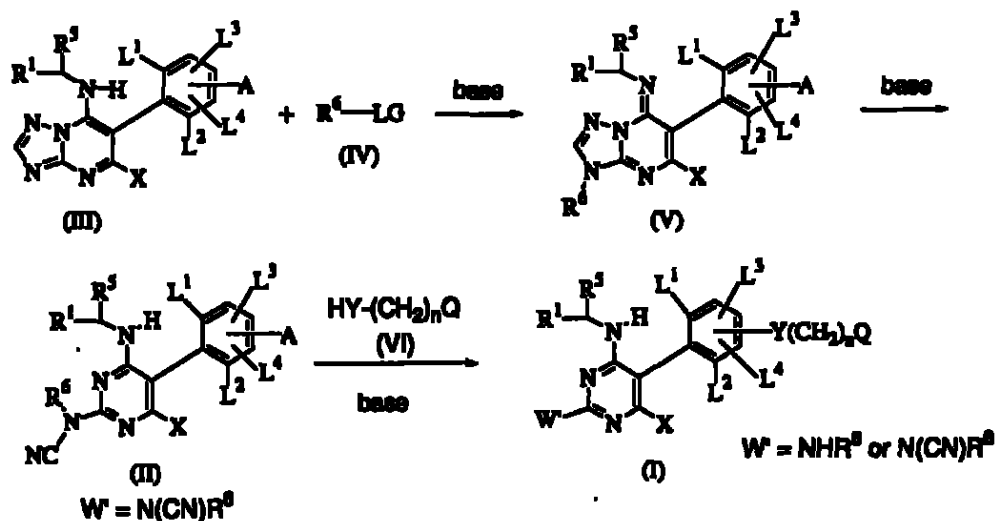
W' es $-NHR^6$ o $-N(CN)R^6$

se pueden preparar por un proceso mostrado en el Esquema de Reacción I, que comprende tratar un compuesto de la Fórmula (III) en la cual R^5 , R^1 , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , A y X son como se definen anteriormente en la presente, con un agente de alquilación R^6-LG (IV), en el cual LG es un grupo halo o una porción $-OSO_2R^5$, y R^6 es como se define anteriormente en la presente. Los compuestos de la Fórmula (V) se tratan con una base fuerte que incluye un hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, en la presencia de un solvente aprótico que incluye dimetilsulfóxido, dimetilformamida y similares para producir compuestos ciano de la Fórmula (II). El tratamiento de un compuesto ciano de la Fórmula (II) cuando A es un grupo saliente, en particular un átomo de flúor, con un compuesto de la Fórmula (VI) en el cual Y, n y Q son como se definen anteriormente en la presente, en la presencia de una base fuerte que incluye hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro alcalino, por ejemplo, hidruro de sodio, en la presencia de un solvente aprótico que incluye dimetilsulfóxido, dimetilformamida y similares da la Fórmula (I). La reacción se lleva a cabo de manera adecuada a una

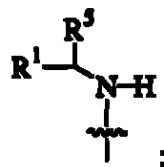
177

temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

Esquema de Reacción I



La preparación de los compuestos de esta invención abarcados por la Fórmula (I) en donde Z es



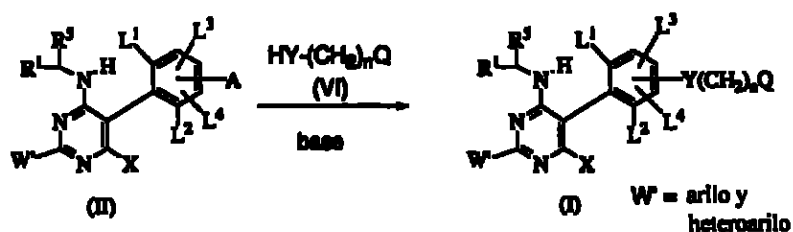
Y es O, S, o $-NR^2$ y

W' es arilo o heteroarilo como se define anteriormente en la presente,

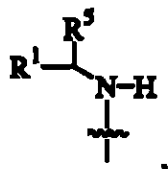
se pueden preparar por un proceso mostrado en el Esquema de Reacción II, que comprende tratar un compuesto de la Fórmula (II) en donde A es un grupo saliente, en particular un átomo de flúor con un compuesto de la Fórmula (VI) en la cual Y, n y Q son como se definen anteriormente en la presente, en la

presencia de una base fuerte que incluye un hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro alcalino, por ejemplo, hidruro de sodio, en la presencia de un solvente aprótico, que incluye dimetilsulfóxido, dimetilformamida, y similares. La reacción se lleva a cabo de manera adecuada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

Esquema de Reacción II



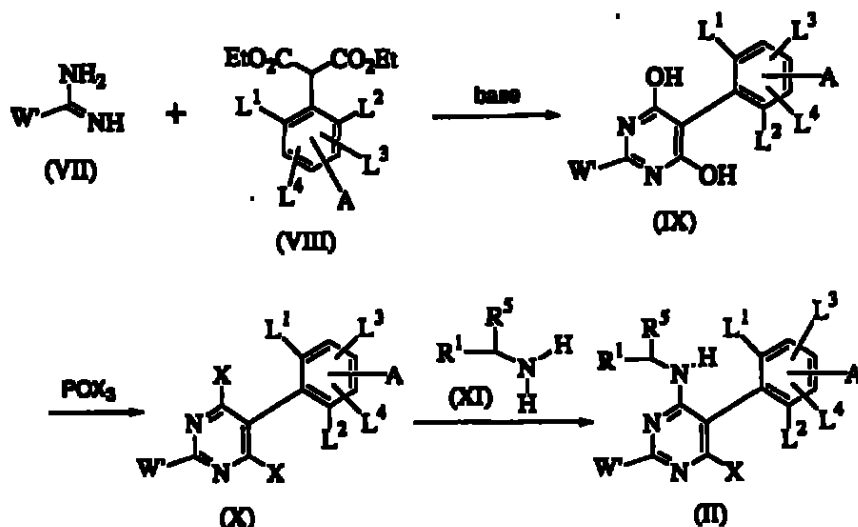
Un compuesto de la Fórmula (II), en donde Z es la porción



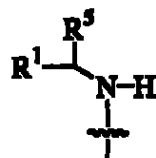
W' es arilo o heteroarilo como se define anteriormente en la presente, se puede preparar como se muestra en el Esquema de Reacción III. El tratamiento del diéster (VIII, US 6,156,925) con carboxamidina (VII) en la presencia de una base de amina terciaria, tal como tributilamina, a una temperatura de hasta 190°C proporciona el compuesto (IX). La halogenación con agentes de halogenación POX₃, PX₃ o PX₅; tal como oxiclорuro de fósforo u oxibromuro de fósforo da el

compuesto (X). El reemplazo de uno de los halógenos con una cantidad en exceso de una amina (XI) en un solvente adecuado, tal como cloruro de metileno, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, proporciona el compuesto (II).

Esquema de Reacción III



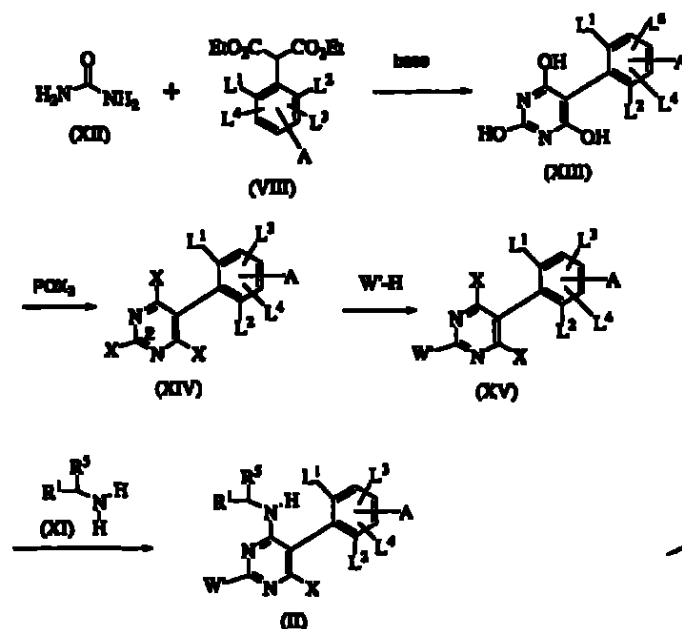
Como se muestra en el Esquema de Reacción IV, los compuestos de la Fórmula (II) en donde Z es



y W' es heteroarilo que tienen de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno se puede preparar en donde la reacción del reactivo de heteroarilo $W'-H$, en la cual un heteroátomo de nitrógeno se une a un átomo de hidrógeno en el reactivo de heteroarilo $W'-H$ y el heteroátomo de nitrógeno se conecta adicionalmente al anillo de pirimidina del compuesto (XV) por reacción del reactivo de

heteroarilo W'-H con el compuesto (XIV), que se puede convertir adicionalmente a compuestos de la Fórmula (II). El tratamiento del compuesto (VIII, US, 6,156,925) con urea (XII) en la presencia de una base de amina terciaria, tal como tributilamina, a una temperatura de hasta 190°C proporciona el compuesto (XIII). La halogenación con los agentes de halogenación POX₃, PX₃ o PX₅, tal como oxicloruro de fósforo u oxibromuro de fósforo da el compuesto (XIV). El reemplazo del 2-halógeno del compuesto (XIV) por reacción con reactivo de heteroarilo W'-H da el compuesto (XV). El reemplazo de un halógeno adicional con el compuesto (XV) con una cantidad en exceso de una amina (XI) en un solvente adecuado, tal como cloruro de metileno, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, proporciona compuestos de la fórmula (II).

Esquema de Reacción IV



179

La preparación de los compuestos de esta invención abarcados por las Fórmulas (I) y (II) en donde Z es C₆-C₈cicloalquilo;

Y es O, S o -NR² y W' es como se define anteriormente en la presente, se pueden preparar por un proceso mostrado en el Esquema de Reacción V y el Esquema de Reacción VI en donde L¹, L², L³ L⁴, A, X y n son como se definen anteriormente.

El éster (XVI) se hace reaccionar con cloruro de ácido (XVII), preparado del ácido carboxílico correspondiente donde Z es C₆-C₈cicloalquilo, en la presencia de diisopropilamida de litio (LDA) para dar el cetoéster (XVIII) que se hace reaccionar adicionalmente con carboxamidina (VII) en la presencia de una base de amina terciaria, tal como tributilamina, a una temperatura de hasta 190°C proporciona el compuesto (XIX). Cuando A es un grupo saliente, en particular un átomo de flúor, la reacción con el compuesto (XX), en el cual Q es -OH o -NR³R⁴ en donde al menos uno de R³ o R⁴ es hidrógeno, y Q está protegido, como el grupo 4-metoxibencilo, cuando

Q es -OH o como el grupo ter-butoxi-carbonilo (t-BOC) cuando Q es -NR³R⁴ en la presencia de una base fuerte que incluye un hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro alcalino, por ejemplo, hidruro de sodio en un solvente aprótico incluye dimetilsulfóxido,

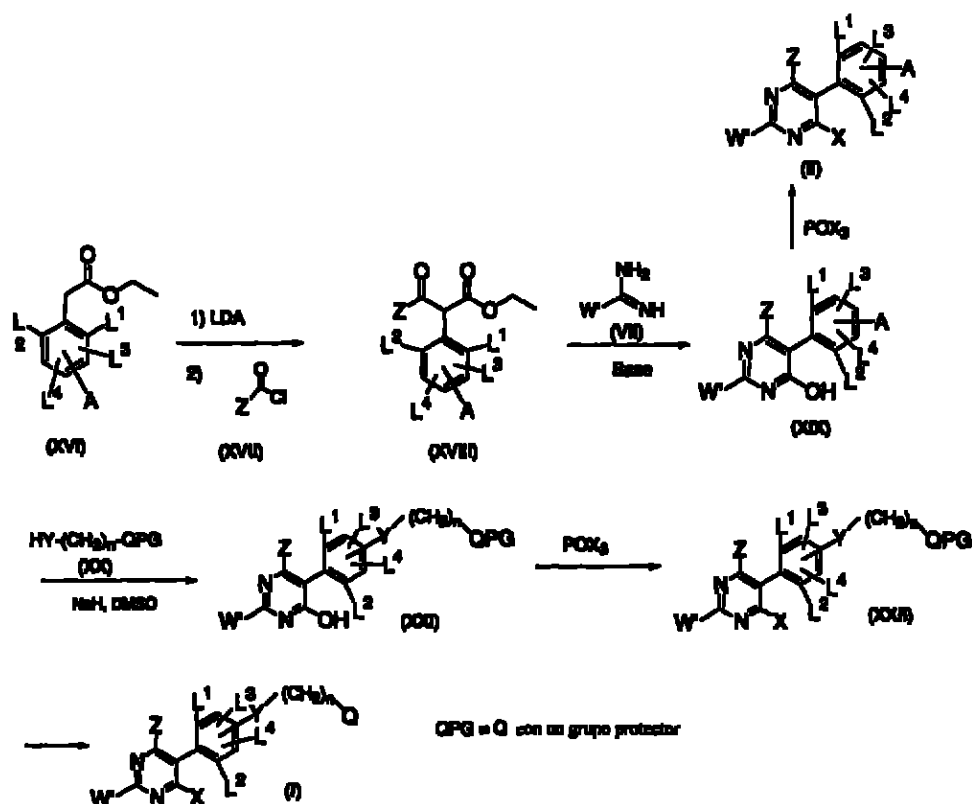
182

180

dimetilformamida, y similares para dar el compuesto (XXI). La reacción del compuesto (XXI) con agentes de halogenación POX_3 , PX_3 o PX_5 tal como oxicloruro de fósforo u oxibromuro de fósforo en la presencia de una base inerte da el compuesto (XXII) donde X es como se define anteriormente. La desprotección del grupo protector en Q con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en el caso del grupo protector de 4-metoxibencilo o ácido trifluoroacético en el caso del grupo protector de ter-butoxi-carbonilo (t-BOC) da el compuesto (I) en donde Z es $\text{C}_6\text{-C}_8$ cicloalquilo.

La reacción del compuesto (XIX) con los agentes de halogenación POX_3 , PX_3 o PX_5 tal como oxicloruro de fósforo u oxibromuro de fósforo en la presencia de una base inerte da el compuesto (II), en donde X es como se define anteriormente y A es H, F, Cl, Br o $\text{Y}(\text{CH}_2)_n\text{Q}$, donde Q es $-\text{NR}^3\text{R}^4$ y R^3 y R^4 son independientemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

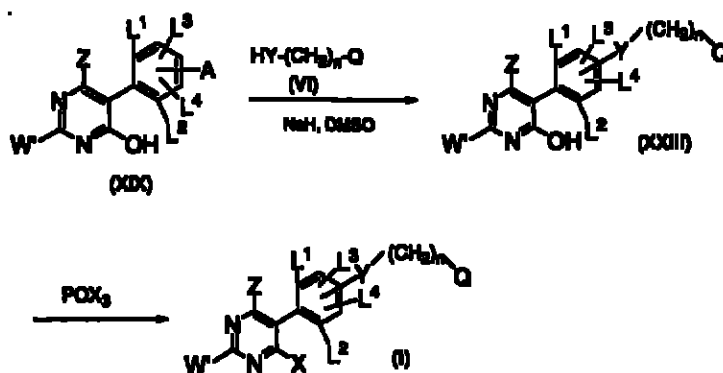
183

Esquema de Reacción V

Como se muestra en el Esquema de Reacción VI, cuando A es un grupo saliente, en particular un átomo de flúor, la reacción con el compuesto (VI), en el cual Q es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 son independientemente alquilo en la presencia de una base fuerte que incluye un hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro alcalino, por ejemplo, hidruro de sodio en un solvente aprótico que incluye dimetilsulfóxido, dimetilformamida, y similares para dar el compuesto (XXIII). La reacción del compuesto (XXIII) con los agentes de halogenación POX_3 , PX_3 o PX_5 tal como oxiclورو de fósforo u oxibromuro de fósforo en la presencia de una base inerte da el

compuesto (I) donde X es como se define anteriormente.

Esquema de Reacción VI



Se entiende que esta invención abarca todas las formas cristalinas e hidratadas de los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención son aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos formadores de sales farmacéuticamente aceptables tal como: ácido láctico, cítrico, acético, tartárico, fumárico, succínico, maleico, malónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, L-aspartico, R o S-mandélico, palmítico o ácidos aceptables similares conocidos e incluye además ácido trifluoroacético (TFA). En particular, se prefieren las sales de clorhidrato, fumarato y succinato.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención, (fórmula I y fórmula II), en combinación o asociación con un portador farmacéuticamente aceptable. En

particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica y comprende una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Con base en los resultados de estos procedimientos normales de prueba farmacológica, los compuestos de esta invención son útiles como agentes para tratar, inhibir o controlar el crecimiento de células de tumores cancerosos y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo. Los compuestos de la invención son útiles como agentes para tratar, inhibir o controlar el crecimiento de células de tumor canceroso y enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo al interactuar con tubulina y microtúbulos y promover la polimerización de los microtúbulos. Los compuestos de la invención son útiles además para el tratamiento o prevención de tumores cancerosos al estabilizar los microtúbulos. Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento o prevención de tumores cancerosos que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debidos a MDR.

En particular, cuando se pone en contacto un sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I) o (II) da por resultado la promoción de la polimerización de microtúbulos y estabiliza adicionalmente los microtúbulos y al promover la polimerización de los microtúbulos y al estabilizar los

184

microtúbulos, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) son útiles como agentes para tratar, inhibir o controlar el crecimiento de células de tumores cancerosos y enfermedades asociadas. Adicionalmente, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) son útiles para el tratamiento o prevención de tumores cancerosos que expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR. El sistema que contiene tubulina puede estar en una célula de tumor, inhibiendo de este modo la enfermedad neoplásica al administrar una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente invención. Los mamíferos se pueden tratar y en particular los humanos. Además, el sistema que contiene tubulina puede estar en un paciente. En el caso de tratamiento de cáncer, se cree que muchas neoplasias tal como leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata y cánceres de mama se pueden tratar al administrar de forma efectiva cantidades efectivas de los compuestos de las fórmulas (I) y (II). Como se usa en la presente, cáncer se refiere a todos los tipos de cánceres, o neoplasmas o tumores benignos o malignos. Los cánceres preferidos para tratamiento usando los métodos proporcionados en la presente incluyen carcinoma, sarcoma, linfoma o leucemia. Por carcinoma se quiere decir un tumor epitelial benigno o maligno e incluye, de manera enunciativa y sin limitación, carcinoma de mama, carcinoma de próstata,

182

185

carcinoma pulmonar de células muy pequeñas, carcinoma de colon, carcinoma de melanoma, carcinoma de ovario, o carcinoma renal. Un hospedador preferido es un humano.

La dosis efectiva del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración y la severidad de la condición que se trate. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran en cantidades que varían desde aproximadamente 0.10 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Un régimen preferido para resultados óptimos será de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día y estas unidades de dosis se emplean tal que se administren en un periodo de 24 horas un total de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 1400 mg del compuesto activo para un sujeto de aproximadamente 70 kg de peso corporal.

El régimen de dosis para tratar mamíferos se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas diariamente o la dosis se puede reducir de manera proporcional como se indique por las exigencias de la situación terapéutica. Una ventaja decididamente práctica es que estos compuestos activos se pueden administrar de cualquier manera conveniente tal como por las rutas, oral, intravenosa,

186

186

intramuscular subcutánea. Los compuestos activos se pueden administrar de forma oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador comestible asimilable, o se pueden encerrar en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, o se pueden comprimir en tabletas o se pueden incorporar directamente en el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, estos compuestos activos se pueden incorporar con excipientes y usar en la forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Estas composiciones y preparaciones deben contener al menos 0.1% del compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variar por supuesto y puede estar de manera conveniente entre aproximadamente 2 % a aproximadamente 60 % del peso de la unidad. La cantidad del compuesto activo en estas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis adecuada. Las preparaciones o composiciones preferidas de acuerdo a la presente invención se preparan de modo que una forma de dosis oral unitaria contiene entre 10 y 1000 mg del compuesto activo. Las tabletas, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante tal como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tal como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante

187

tal como estearat de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina se puede adicionar o un agente saborizante tal como menta, aceite de wintergreen o sabor cereza. Cuando la forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido. Pueden estar presentes otros varios materiales como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosis. Por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápsulas se pueden revestir con shellac, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa, como un agente saborizante, metil y propilparabenos como conservadores un tinte y sabor tal como sabor cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosis unitaria debe ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades usadas. Además, estos compuestos activos se pueden incorporar en preparaciones de liberación sostenida y en formulaciones.

Estos compuestos activos también se pueden administrar de forma parenteral o de manera intraperitoneal. Las suspensiones o soluciones de estos compuestos activos como una base libres o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua adecuadamente mezclada con un agente tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles

188

líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservador para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación espontánea de soluciones o dispersiones inyectables, estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida al grado que exista fácil capacidad de manejo en jeringa. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preparar contra la acción de contaminación de microorganismos tal como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

La administración intravenosa es una manera preferida de administración de los compuestos de la invención. Para administración intravenosa los ejemplos de portadores adecuados no limitantes incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS). La composición debe ser estéril y debe ser fluida al grado que exista fácil capacidad de manejo en jeringa. Debe ser estable

191

bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe conservar contra la acción contaminante de microorganismos tal como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de los mismos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr por varios agentes antibacterianos y antifungales, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tal como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede ocasionar al incluir en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Como se usa de acuerdo con esta invención, el término proporcionar una cantidad efectiva de un compuesto significa administrar ya sea de forma directa este compuesto o administrar un profármaco, derivado, o análogo que formará una cantidad efectiva del compuesto dentro del cuerpo.

Además de las utilidades anteriores, algunos de los compuestos de esta invención son útiles para la preparación de otros compuestos de esta invención.

Los ejemplos de esta invención se evalúan en varios

procedimientos de prueba farmacológicos que mostraron que los compuestos de esta invención poseen actividad significativa como promotores de polimerización de microtúbulos y son agentes antineoplásicos. En base a la actividad mostrada en los procedimientos de prueba farmacológicos, normales, los compuestos de esta invención son útiles por lo tanto como agentes anticáncer. Los cánceres asociados se seleccionan del grupo que consiste de cáncer de mama, colon, pulmón, próstata, melanoma, epidérmico, leucemia, riñón, vejiga, boca, laringe, esófago, estómago, ovario, páncreas, hígado, piel y cerebro. En particular, los compuestos de esta invención poseen un efecto similar a Paclitaxel. Los procedimientos de prueba usados y los resultados obtenidos se muestran más adelante.

Materiales y Métodos

1. Medio de Cultivo Celular y Reactivos

El medio es RPMI-1640 con L-glutamina, complementado con suero de becerro fetal inactivado con calor al 10%, 100 unidades/mL de penicilina, y 100 μ g/mL de estreptomina (Gibco, Grand Island, NY). La tubulina de alto contenido de (MAP) proteína asociada a microtúbulo, que contiene aproximadamente 70 % de tubulina y 30 % de MPA (#ML113), y tubulina altamente purificada (> 99 % pura, #TL238), ambas de cerebro bovino, se obtienen de Cytoskeleton, Inc., Denver, CO. El amortiguador PEM (piperazina-N,N'-bis[ácido 2-etanosulfónico] 80 mM, pH 6.9, ácido etilenglicol-bis(β-

191

aminoetil-éter)-N,N,N',N'-tetraacético 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM) y guanosina-5'-trifosfato (GTP) también se obtienen de Cytoskeleton. El [³H]paclitaxel, actividad específica 14.7 Ci/mmol, se compró de Moravek Biochemicals (Brea, CA). La [³H]vinblastina, actividad específica 9.60 Ci/mmol y las columnas MicroSpin G-50 se obtienen de Amersham Biosciences (Piscataway, NJ). La [³H]colcicina, actividad específica 76.5 Ci/mmol, se obtiene de New England Nuclear (Boston, MA). Los otros reactivos se obtienen de Sigma (St. Louis, MO).

2. Líneas Celulares

Las líneas de células de cáncer humano, a menos que se señale de otro modo, se obtienen de American Type Culture Collection (Rockville, MD). Las siguientes líneas de células parenterales sensibles a fármacos, y sus contrapartes derivadas resistentes a fármacos, se obtienen de los originadores como se listan: (a) S1 (línea parenteral de un subclón de línea de carcinoma de colon humano LS174T) y S1-M1-3.2 derivada (llamada en la presente S1-M1) que expresa la proteína transportadora de fármaco MXR, se proporcionan por Dr. L. Greenberger, Wyeth Research (Rabindran, S.K., He, H., Singh, M., Brown, E., Collins, K.I., Annable, T., y Greenberger, L.M. Reversal of a novel multidrug resistance mechanism in human colon carcinoma cells by fumitremorgin C. Cancer Res., 58: 5850-5858, 1998); (b) línea de leucemia

194

192

promielocítica humana HL-60 parenteral y HL-60/ADR derivada, que expresa la proteína del transportador de fármaco MRP1, se proporcionan por Dr. M. Center, University of Kansas (McGrath, T., y Center, M.S. Adriamycin resistance in HL60 cells in the absence of detectable P-glycoprotein. Biochem. Biophys. Res. Commun., 145: 1171-1176, 1987), via Dr. L. Greenberger, Wyeth Research; y (c) líneas KB-3-1 parenterales (llamadas en la presente KB, clonadas de un carcinoma epidermoide humanos) y líneas derivadas KB-8-5 y KB-V1, que expresan niveles moderados y muy altos de la proteína de transportador de fármaco MDR1 (P-glicoproteína), respectivamente, se proporcionan por Dr. M. Gottesman, National Cancer Institute (Shen, D.W., Cardarelli, C., Hwang, J., Cornwell, M., Richert, N., Ishii, S., Pastan, I., y Gottesman, M.M. Multiple drug-resistant human KB carcinoma cells independently selected for high-level resistance to colchicine, adriamycin, or vinblastine show changes in expression of specific proteins. J. Biol. Chem., 261: 7762-7770, 1986) via Dr. L. Greenberger, Wyeth Research.

3. Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Toxicidad

El ensayo, que se vende en forma de equipo por Promega (Madison, WI; CellTiter 96 Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay), se basa en la conversión por células viables, pero no por células muertas, de sal de tetrazolio, MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-

193

193

carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, sal
inerte), en un formazan coloreado, soluble en agua que se
detecta por espectrofotometría. Los compuestos se prueban a
nueve concentraciones, a fin de determinar los valores de IC_{50} .
Para el procedimiento de prueba, las células se recolectan por
tripsinización, se lavan, se cuentan y distribuyen a cavidades
de placas de microtítulo de fondo plano de 96 cavidades a 1000
células por cavidad en 200 μ L de medio. Además, una fila de
cavidades en una placa separada recibe células como antes
(placa "tiempo 0"). Todas las placas se incuban a 37° en CO_2
al 5% humidificado en aire durante aproximadamente 24 hr.

El día 2, los compuestos para prueba se diluyen y
adicionan a cavidades. Los compuestos se disuelven en DMSO a
10 mg/mL. Para cada compuesto, se preparan nueve diluciones en
serie de 2 veces en DMSO. Diez μ L de cada dilución en DMSO se
transfieren a 100 μ L del medio, se mezclan bien y entonces 5
 μ L de esta solución se transfieren en cuatruplicado a
cavidades que contienen células. La alta concentración final
de cada compuesto es típicamente 5 μ M. Las placas se retornan
al incubador durante tres días. En el momento de la adición
del fármaco las placas experimentales, del ensayo de MTS se
corren en la placa de "tiempo 0". Esto produce el "valor de
MTS de tiempo 0" que se relaciona al número de células viables
por cavidad en el momento de la adición del fármaco.

196

194

Después de tres días de cultivo con los compuestos de prueba (día 5 en total), el ensayo de MTS se hace en todas las cavidades de las placas experimentales. Los valores de absorbancia de las cavidades de muestra en cuatruplicado se promedian y dividen por el promedio de los valores de "tiempo 0". El promedio de las cavidades de control sin fármaco, dividido por el promedio del valor "tiempo 0" da el incremento relativo máximo en la producción de color de MTS debido al crecimiento celular durante los tres días finales de cultivo. El promedio de las cavidades de control con alta concentración de fármaco, dividido por el valor de "tiempo 0", da la producción de color relativa mínima para células que se aniquilaron completamente. Los nueve valores para cada compuesto se grafican contra concentración, y la concentración que produce una producción relativa de color a medio camino entre el máximo y el mínimo se toma como el valor de IC_{50} . Los compuestos más potentes tienen los valores IC_{50} más bajos.

4. Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Polimerización de Tubulina

Se disuelve tubulina con alto contenido de MAP en amortiguador PEM enfriado con hielo que contiene GTP 1 mM (amortiguador GPEM) a una concentración de 1.3 mg/mL. La solución se centrifuga a velocidad máxima en una microcentrífuga Eppendorf modelo 5415C (Brinkman Instruments, Westbury, NY) durante 10 minutos a 4° inmediatamente antes del

K2

145

uso. La solución de tubulina se adiciona a las cavidades de una placa de 96 cavidades de 1/2 área (Costar No. 3696, Corning, Ing., Corning. NY) que contiene ya los compuestos de interés. Cada compuesto se prueba en duplicado a una concentración final de 0.3 μ M en un volumen de 110 μ L por cavidad. La concentración final de DMSO en todas las cavidades es 0.3 %. Las reacciones de control, que reciben sólo el solvente de compuesto, se realizan en cuadruplicado. La placa se pone en un lector de placa SpectraMax Plus (Molecular Devices Corp. Sunnyvale, CA) con termostato a 24° y se determina cada minuto durante 60 minutos la absorbancia de cada cavidad a 340 nm, una medida de la apariencia de la turbidez debida a la formación de polímero de tubulina. La absorbancia en el tiempo 0 para cada cavidad se sustrae de cada una de las subsiguientes lecturas e absorbancia para esta cavidad, y entonces se promedian los duplicados.

5. Procedimiento de Prueba Farmacológica, Normal, de Unión Competitiva

La unión de los ejemplos de esta invención a tubulina altamente purificada se estudia por métodos de inhibición competitiva. El heterodímero de $\alpha\beta$ -tubulina que contiene sitios de unión para las tres clases principales de agentes farmacológicos activos a microtúbulos: taxanos, agentes del sitio de vinca/péptido y agentes del sitio de

103

196

colquicina. Para estudiar la posible competición en los sitios de vinca/péptido y colquicina, se realizan incubaciones bajo condiciones que no favorecen la polimerización debido a que la vinblastina y la colquicina se unen de manera preferencial al heterodímero no polimerizado. Para estudiar la posible competición en el sitio de taxano, por otra parte, se usa tubulina polimerizada (microtúbulo) debido a que el paclitaxel se une de manera preferencial a los microtúbulos.

Tubulina altamente purificada se disuelven en amortiguador PEM sin GTP y se usa a una concentración final de 1.0 a 1.3 mg/ml (10 a 13 μ M). A alícuotas de la solución de tubulina se adicionan varios competidores (en cuadruplicado) a concentraciones finales de 100 μ M y [3 H]vinblastina o [3 H]colquicina a concentraciones finales de 100 nM ó 50 nM, respectivamente. Estas soluciones se incuban a 24° durante 1 hora y luego se aplican a columnas MicroSpin G-50 que se centrifugan durante 2 min a 3000 rpm en una microcentrífuga Eppendorf 5415C. Se mezcla una alícuota de cada efluente de columna (que contiene tubulina y radioligando unido) con fluido de escintilación y se cuenta en un espectrómetro de escintilación líquida. Los controles incluyen muestras sin competidor, y muestras con vincristina, colquicina o paclitaxel no marcado. Los cuadruplicados se promedian y la capacidad del competidor para inhibir la unión del

199

197

radioligando se expresa como un porcentaje de la unión de control en la ausencia de cualquier competidor.

Para competición con [^3H]paclitaxel, se disuelve tubulina altamente purificada en amortiguador PEM que contiene glutamato 0.75 M y 25 μM de dideoxi-GTP; concentración final de proteína es 0.25 a 0.35 mg/mL (2.5 a 3.5 μM). Estas condiciones fomentan la formación rápida de polímeros cortos y estables de microtúbulos (Hamel, E., del Campo, A.A., y Lin, C.M. Stability of tubulin polymers formed with dideoxyguanosine nucleotides in the presence and absence of microtubule-associated proteins. J. Biol. Chem., 259: 2501-2508, 1984). Esta solución se incuba durante 30 minutos a 37° para permitir que se formen los microtúbulos. Entonces, se adicionan [^3H]paclitaxel (concentración final de 2.1 μM 1.2 Ci/mmol) y competidor (concentración final de 20 μM , excepto 5 μM para paclitaxel no marcado) a las alícuotas de la solución polimerizada de tubulina e incubación a 37° se continúa durante otros 30 min. Los controles incluyen muestras sin competidor, y muestras con vincristina, colquicina o paclitaxel no marcado. Las reacciones entonces se centrifugan a velocidad máxima en una microcentrífuga Eppendorf 5415C durante 20 min a temperatura ambiente a fin de sedimentar la proteína de microtúbulo. Las alícuotas en triplicado de cada sobrenadante se mezclan con fluido de escintilación y se

200

198

cuentan en un espectrómetro de escintilación líquida. De la cantidad de radioactividad en los sobrenadantes y de la radioactividad total medida de inicio, se calcula la cantidad de [³H]paclitaxel unido a proteína sedimentada de microtúbulo. La capacidad de cada competidor para inhibir la unión a radioligando a proteínas sedimentadas se expresa como un porcentaje de controles sin ningún competidor.

6. Actividad Antitumor en Ratones Atímicos que Tienen Xenoinjertos de Tumor Humano, Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal

La capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir el crecimiento de tumor en animales se estudia en una prueba farmacológica, normal, de xenoinjerto en ratón atímico. Se obtienen ratones nu/nu hembras con antecedentes albino cruzados de Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Los animales se inyectan subcutáneamente en el flanco con la suspensión deseada de células de tumor. Varios días después, los ratones con tumores de aproximadamente 100 mm³ se seleccionan de aquellos inyectados (en fase) y distribuidos aleatoriamente en grupos de 5-10. El día de la fase se llama día 0. Los compuestos de la invención, formulados en solución salina, se administran a animales por inyección intravenosa o cebadura oral en varios programas iniciando en el día 0 ó 1, como se señala en las tablas. El grupo de control en cada experimento se dosifica con vehículo en el mismo programa. Se

20

mide el tamaño de tumor cada 3-7 días con calibradores en dos dimensiones ortogonales, y se calcula el volumen de tumor de la fórmula, volumen = $[(\text{longitud} \times \text{ancho}^2)/2]$.

Se obtiene Tumor/Control (T/C) al dividir el volumen medio de tumor del grupo tratado por el volumen medio de tumor del grupo de control en cada día de medición. Se define una dosis de tratamiento como activa si produce una T/C estadísticamente significativa de 0.50 o menos. Se requiere un valor $p \leq 0.05$, determinado por prueba t de Student unilateral para significado estadístico. Se define una dosis de tratamiento como tóxica si más de 30 % de los animales mueren de una toxicidad relacionada al compuesto.

Resultados

1. Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Citotoxicidad

1.1 Con Células COLO 205

COLO 205 es una línea de células de carcinoma de colon humano que se usa para prueba comparativa de los ejemplos de esta invención y varios compuestos de referencia. Esta línea es sensible a paclitaxel y vincristina. Como se muestra la Tabla 1, por ejemplo, el Ejemplo 32a tiene un valor IC_{50} de 2.4 nM, comparable a aquellos de paclitaxel y vincristina.

Tabla 1

Actividad de Ejemplos Representativos de la Invención y Compuestos de Referencia en Procedimiento de Prueba Farmacológica, Normal, de Citotoxicidad de MTS con Células COLO 205¹

Compuesto de Ejemplo de Referencia	Sal	IC ₅₀ (nM)	SD	n
1		214	41	9
2		304	153	2
3		51	2	3
4		84	11	5
5		265	-	1
6		7050	-	1
7		3930	373	2
8		39	8	5
9		29	6	4
10		250	23	2
11		4680	251	2
12		119	4	2
13		3465	-	1
14		232	-	1
15		3030	111	3
16		53	5	5
17		19	6	4
18		7080	-	1
19		52	12	8
20a	sal de TFA	56	3	2
21		36	10	4
22		532	-	1
23		229	-	1
24		6.9	2.2	5
24a	sal de HCl	8.9	0.7	4
25		22	5	9
25a	sal de HCl	18	3	4

201

Compuesto de Ejemplo de Referencia	Sal	IC ₅₀ (nM)	SD	n
26		49	-	1
27		128	47	3
28		32	14	3
29a	sal de HCl	5.2	1.3	4
30		7.4	-	1
31		682	232	2
32a	sal de HCl	2.4	0.3	10
33a	sal de TFA	8.2	0.6	2
34		77	22	2
35		7027		1
36		109		1
37		132	24	2
38		23		1
Paclitaxel		3.3	1.0	20
Vincristina		2.6	0.5	7

¹ Valores de IC₅₀ y desviaciones estándar son del número indicado de experimentos independientes

1.2 Con Células KB, KB-8-5, y KB-V1

Líneas KB expresan diferentes cantidades de la bomba de membrana de P-glicoproteína (MDR1) que produce resistencia a la acción de muchos compuestos citotóxicos, incluyendo paclitaxel y vincristina. La línea KB parenteral no expresa P-glicoproteína, la KB-8-5 expresa niveles moderados de la proteína y la KB-V1 expresa niveles muy altos. La capacidad de la P-glicoproteína para reconocer y exportar un agente citotóxico potencial se puede inferir del cambio a los valores de IC₅₀ en estas líneas (Loganzo, F., Discafani, C.M., Annable,

201

202

T., Beyer, C., Musto, S., Hari, M., Tan, X., Hardy, C., Hernandez, R., Baxter, M., Singanalore, T., Khafizova, G., Poruchynsky, M.S., Fojo, T., Nieman, J.A., Ayral-Kaloustian, S., Zask, A., Andersen, R.J., y Greenberger, L.M. HTI-286, a synthetic analogue of the tripeptide hemiasterlin, is a potent antimicrotubule agent that circumvents P-glycoprotein-mediated resistance *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res.*, 63: 1838-1845, 2003). Si un compuesto se reconoce por P-glicoproteína, su valor de IC_{50} se incrementará de forma sustancial (varios cientos de veces) al ir desde KB a KB-8-5 a KB-V1; si un compuesto no se reconoce, tendrá valores de IC_{50} similares (3 veces o menos de diferencia) en las tres líneas. Por ejemplo, como se muestra en la Tabla 2, las células KB-8-5 son moderadamente resistentes a paclitaxel (11 veces), vincristina (26 veces), colquicina (4.7 veces) y doxorubicina (6.8 veces). En contraste, varios ejemplos representativos de esta invención (No. 19, 20a, 21, 25a, 30 y 33a) muestran menos de un cambio de 3 veces en valores de IC_{50} .

Se pueden determinar aun ligeras interacciones de los compuestos con la P-glicoproteína con la línea KB-V1, que expresa un nivel de esta proteína mayor que lo que se encuentra típicamente de muestras clínicas de una variedad de tumores (Goldstein, L.J., Galski, H., Fojo, T., Willingham, M., Lai, S.L., Gazdar, A., Pirker, R., Green, A., Crist, W., Brodeur, G.M., Lieber, M., Cossman, J., Gottesman, M.M., y

205

203

Pastan, I. Expression of a multidrug resistance gene in human cells. J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda), 81: 116-124, 1989). Como se muestra también en la Tabla 2, las células KB-VI son altamente resistentes a paclitaxel (822 veces), vincristina (925 veces), colquicina (92 veces) y doxorubicina (>79 veces). Los dos compuestos de esta invención (Nos. 19 y 30) muestran menos de un cambio de 3 veces en IC_{50} en comparación a la línea KB parenteral. Esto indica que estos compuestos no se reconocen por completo por P-glicoproteína y por lo tanto superan completamente la resistencia mediada por P-glicoproteína a la aniquilación celular. Otros ejemplos representativos de la invención (Nos. 20a, 21, 25a y 33a) muestran reconocimiento por P-glicoproteína, pero mucho menor que aquel mostrado por paclitaxel y vincristina.

Tabla 2

Actividad de Ejemplos Representativos de la Invención y Compuestos de Referencia en el Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Citotoxicidad de MTS con Células, KB, KB-8.5 y KB-VI

Ejemplo o Referencia	Sal	IC_{50} (nM) ¹			Relación ²	
		KB	KB 8.5	KB VI	8.5/KB	VI/KB
19		63	69	176	1.1	2.8
20a	TFA	28	57	140	2.2	5.5
21		24	59	82	2.5	3.5
24a	HCl	7.0	24	405	3.5	58
25a	HCl	20	24	99	1.2	4.9
28a	HCl	8.2	21	423	3.4	69

206

30		60	68	82	1.1	1.4
32a	HCl	2.4	32	589	14	242
33a	TFA	6.8	7.5	91	1.1	13
Paclitaxel		2.5	26	2014	11	822
Vincristina		2.2	58	2036	26	925
Colquicina		13	61	1195	4.7	92
Mitoxantrona		132	256	401	1.9	3.0
Doxorubicina		38	255	>300	6.8	>79

¹ Valores ¹IC₅₀ son media de dos experimentos independientes.

² Relación = IC₅₀ en células KB 8.5 o KB VI/IC₅₀ en células KB.

Una relación de aproximadamente 1 no indica resistencia.

1.3 Con Células HL-60 y HL-60/ADR

Las células HL-60/ADR sobreexpresan la proteína de resistencia a múltiples fármacos MRP1 que media la resistencia a algunos quimioterapéuticos (Gottesman, M.M., Fojo, T., y Bates, S.B. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nature Rev. Cancer, 2: 48-58, 2002). Los valores de IC₅₀ de ejemplos representativos de esta invención, así como los compuestos de referencia, en HL-60/ADR se comparan a valores en la línea HL-60 parenteral sensible. Los resultados, mostrados en la Tabla 3, indican que en tanto que las células HL-60/ADR muestran resistencia a vincristina (9.6 veces), colquicina (8.7 veces), mitoxantrona (15 veces), doxorubicina (>75 veces), estas células no muestran resistencia a ninguno de los ejemplos representativos. Est indica que los compuestos de esta invención no se reconocen

205

por MRP1 y por lo tanto, superan la resistencia celular mediada por este transportador.

Tabla 3

Actividad de Ejemplos Representativos de la Invención y Compuestos de Referencia en Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Citotoxicidad de MTS en Células HL-60 y HL-60/ADR.

Ejemplo de Referencia	Sal	IC ₅₀ (nM) ¹		Relación ²
		HL-60	HL-60/ADR	
19		66	60	0.9
20a	TFA	72	66	0.9
21		58	37	0.6
24a	HCl	6.6	6.3	1.0
25a	HCl	23	21	0.9
29a	HCl	6.9	6.8	1.0
30		88	71	0.8
32a	HCl	2.6	2.2	0.8
33a	TFA	6.9	6.1	0.9
Paclitaxel		3.0	3.5	1.2
Vincristina		2.5	24	9.6
Colquicina		21	182	8.7
Mitoxantrona		17	259	15
Doxorubicina		40	>3000	>75

¹ Valores IC₅₀ son media de 2 experimentos independientes

² Relación = IC₅₀ en células HL-60/ADR/IC₅₀ en células HL-60.

Una relación de aproximadamente 1 no indica resistencia.

1.4 Con Células S1 y S1-M1

Las células S1-M1 sobreexpresan el transportador MXR que media la resistencia a algunos quimioterapéuticos

202

206

(Gottesman, M.M., Fojo, T., y Bates, S.E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nature Rev. Cancer, 2: 48-58, 2002). Los valores de IC₅₀ de ejemplo representativo de esta invención, así como de compuestos de referencia, en S1-M2 se comparan a valores en la línea S1 parenteral sensible. Los resultados, mostrados en la Tabla 4, indican que en tanto que las células S1-M1 muestran resistencia a mitoxantrona (>120 veces) y doxorubicina (47 veces), no muestra resistencia a ninguno de los ejemplos. Esto indica que los compuestos de esta invención no se reconocen por MXR y por lo tanto superan la resistencia celular mediada por este transportador.

Tabla 4

Actividad de Ejemplos Representativos de la Invención y Compuestos de Referencia en Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Citotoxicidad de MTS con Células A1 y S1-M1

Ejemplo de Referencia	Sal	IC ₅₀ (nM) ¹		Relación ²
		S1	S1-M1	
19		88	88	1.0
20a	TFA	95	82	0.9
21		66	76	1.2
24a	HCl	20	53	2.7
25a	HCl	27	36	1.3
29a	HCl	7.9	21	2.7
30		138	201	1.5
32a	HCl	9.9	8.7	0.9
33 ^a	TFA	8.5	12	1.4

208

Ejemplo de Referencia	Sal	IC ₅₀ (nM) ¹		Relación ²
		S1	S1-M1	
Paclitaxel		4.2	2.7	0.6
Vincristina		14	7.9	0.6
Colquicina		37	109	2.9
Mitoxantrona		25	>3000	>120
Doxorubicina		61	2875	47

¹ Valores IC₅₀ son media de 2 experimentos independientes

² Relación = IC₅₀ en células S1-M1/IC₅₀ en Células S1. Una relación de aproximadamente 1 no indica resistencia.

2. Efectos de Compuestos en Polimerización de Tubulina de Alto Contenido de MAP in vitro

En este ensayo, las reacciones con tubulina de alto contenido de MAP muestran un perfil de absorbancia en forma de S caracterizado por tres fases; primero, una fase de retraso durante la cual no se presenta cambio en la absorbancia; segundo, una fase de polimerización en la cual se incrementa la absorbancia; y tercero, una fase de meseta en la cual la absorbancia alcanza un máximo y se presenta poco o ningún cambio adicional. Los intensificadores de polimerización tal como paclitaxel y docetaxel acortan o eliminan la fase de retraso, incrementan la velocidad de la fase de polimerización y frecuentemente incrementan la altura de la meseta. Los inhibidores de polimerización tal como vincristina y colquicina reducen o previenen el incremento de la absorbancia. Los compuestos representativos de esta invención

tienen un efect tipo xantano en la reacción de polimerización. Esto se expresa de forma cuantitativa a la Tabla 5 al dividir la media A_{340} de cada muestra a 20 min por la media A_{340} del control a 20 min para dar una mejora en veces sobre el control. El paclitaxel muestra un factor de mejora de 2.4, el docetaxel muestra un factor de 8.6. La mayoría de los ejemplos de esta invención tienen factores que varían de 2.3 a 6.1 en tanto que el Ejemplo 33a tiene un valor de 0.5. En contraste, vincristina y colquicina dan factores de mejora de 0.2 y 0.5 respectivamente, debido a que inhiben la polimerización de tubulina de alto contenido de MAP.

Tabla 5

Actividad de Ejemplos Representativos de la Invención y Compuestos de Referencia en el Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Polimerización de Tubulina con Tubulina de Alto contenido de MAP.

Compuesto de Ejemplo de Referencia	Sal	Compuesto A_{340} Control A_{340}
21		6.1
24a	HCl	2.3
29a	HCl	2.4
32a	HCl	2.3
33a	TFA	0.5
Paclitaxel		2.4
Docetaxel		8.6
Vincristina		0.2
Colquicina		0.5
Control		1.0

209

3. Unión de Compuestos a Tubulina

El sitio en la tubulina de cerebro bovino altamente purificada al cual se unen los compuestos de esta invención y se determina por estudios de inhibición competitiva con los radioligandos radioactivos [^3H]vinblastina, [^3H]colquicina, y [^3H]paclitaxel. Los resultados, mostrados en la Tabla 6, indican que todos los compuestos probados inhiben la unión de [^3H]vinblastina a heterodímero de tubulina (12-30 % de control), pero no inhiben la unión de [^3H]colquicina a heterodímero de tubulina o de [^3H]paclitaxel o microtúbulos. Esto es evidencia fuerte que estos compuestos se unen en el sitio de vinca/péptido de tubulina y no en los sitios de colquicina o taxano. Entre los compuestos de control probados, la vincristina que inhibe la unión de [^3H]vinblastina pero no [^3H]colquicina, y la colquicina inhibe la unión de [^3H]colquicina pero no [^3H]vinblastina. La vincristina y la colquicina también parecen inhibir la unión de [^3H]paclitaxel a los microtúbulos; sin embargo, esto no es debido a la competición de unión sino más bien a la despolimerización de los microtúbulos a los cuales se une [^3H]paclitaxel. El ejemplo 19 de esta invención no reduce la unión de [^3H]paclitaxel a los microtúbulos, lo que indica que ni compete con [^3H]paclitaxel para la unión ni despolimeriza los microtúbulos a los cuales se une [^3H]paclitaxel.

212

Tabla 6

Actividad de Ejemplo Representativo de la Invención y Compuestos de Referencia en el Procedimiento¹ de Prueba Farmacológica de Unión Competitiva.

Competidor	Ligando Radioactivo					
	³ H]Vinblastina		³ H]Colquicina		³ H]Paclitaxel	
	Media ²	SD ²	Media ²	SD ²	Media ³	SD ³
Control	100		100		100	
Ejemplo 1	30	1.8	47	3.1	-	-
Ejemplo 19	22	4.7	116	4.6	103	3.1
Ejemplo 21	12	1.8	105	6.3	-	-
Vincristina	5	1.0	99	7.9	22	0.9
Colquicina	125	12.5	6	1.9	19	0.2
Paclitaxel	92	7.8	93	12.3	35	1.6

¹ Resultados se expresan como por ciento de unión a control sin competidor.

² Datos son de 1 (4 réplicas) ó 2 (8 réplicas) experimentos independientes.

³ Datos son de 1 a 4 experimentos independientemente (3 a 12 réplicas).

4. Actividad Antitumor In vivo de Compuestos

Varios experimentos con xenoinjertos de tumor humano en ratones atímicos se realizan para evaluar la capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir el crecimiento de tumor in vivo. La Tabla 7 muestra los resultados para el ejemplo 21a con ratones que tienen carcinoma de pulmón de células no pequeñas H157 (NSCLC). El compuesto inhibe

211

crecimiento de tumor cuando se dosifica de forma intravenosa a 5 mg/kg/dosis en los días 1 y 8.

El ejemplo 24 inhibe el crecimiento de xenoinjertos de glioblastoma U87-MG cuando se dosifica de forma intravenosa en el día 1 con 5 mg/kg, aunque también se observa algo de toxicidad y compuesto (Tabla 8). Este ejemplo también inhibe el crecimiento de los xenoinjertos de H157 NSCLC cuando se dosifica de manera oral en los días 1 y 7 con 5 o 1 mg/kg/dosis (Tabla 9).

El ejemplo 25a inhibe el crecimiento de los xenoinjertos H157 NSCLC cuando se dosifica de forma intravenosa en el día 0 con 10, 5 ó 2.5 mg/kg (Tabla 10) aunque se observa algo de toxicidad del compuesto a la dosis más alta.

El Ejemplo 29a inhibe el crecimiento de xenoinjertos X157 NSCLC cuando se dosifica de forma intravenosa en el día 0 con 2.5 mg/kg y cuando se dosifica de forma oral en el día 0 con 5 mg/kg (Tabla 11).

El Ejemplo 32a inhibe el crecimiento de los xenoinjertos H157 NSCLC como se muestra en la Tabla 12 cuando se da en forma intravenosa en los días 0 y 7 a 3 ó 1.5 mg/kg/dosis. Los ejemplos 24a y 29a también se prueban contra el xenoinjerto de carcinoma de colon DLD1 altamente resistente, que es resistente a paclitaxel y vinblastina debido a la alta expresión del transportador del fármaco P-

214

212

glicoproteína. El ejemplo 24a inhibe el crecimiento de este tumor cuando se da de forma oral en los días 1 y 7 a 10 mg/kg/dosis, (Tabla 13).

Tabla 7

Actividad In Vivo de Ejemplo 21a en Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Xenoinjerto de Tumor Humano con Ratones que Tienen Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Humano H157

Compuesto	Programa (día)	Ruta	Dosis (mg/kg)	TLC en el día			
				0	4	7	11
Ejemplo 21a, sal de HCl	1, 8	IV	10	1.01	0.87	0.73	0.73
			5	0.99	0.49*	0.44*	0.38*
			1	0.97	0.75	0.70	0.67

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

Vehículo fue solución salina normal

Tabla 8

Actividad In vivo de Ejemplo 24a en Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Xenoinjerto de Tumor Humano con Ratones que Tienen Glioblastoma Humano U87-MG

Compuesto	Programa (día)	Ruta	Dosis (mg/kg)	T/C en el día			
				0	3	7	10
Ejemplo 24a, sal de HCl	1	IV	10	1.04	0.31**	Tóxico	-
			5	1.04	0.41**	0.21**	0.17**
			1	1.03	0.71*	0.75	0.86

* = $p < 0.05$

215

** = p < 0.01

Vehículo fue solución salina normal

Nota: 3 de cada 10 animales en el grupo, dosificados a 5 mg/kg murieron de toxicidad de compuesto.

Tabla 9

Actividad In Vivo de Ejemplo 24a en Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Xenoinjerto de Tumor Humano con Ratones que Tienen Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Humano H157

Compuesto	Programa (día)	Ruta	Dosis (mg/kg)	TLC en el día				
				0	4	7	10	13
Ejemplo 24a, sal de HCl	1, 7	PO	5	0.98	0.64**	0.51**	0.16**	0.12**
			1	0.96	0.73*	0.70	0.58	0.50*

* = p < 0.05

** = p < 0.01

Vehículo fue solución salina normal

Tabla 10

Actividad In vivo de Ejemplo 25a en Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Xenoinjerto de Tumor Humano con Ratones que Tienen Carcinoma de Pulmón en Células no Pequeñas Humano H157

Compuesto	Programa (día)	Ruta	Dosis (mg/kg)	T/C en el día				
				0	3	7	10	13
Ejemplo 25a, sal de HCl	0	IV	10	1.01	0.49**	0.36**	0.22**	0.12**
			5	1.02	0.69**	0.44**	0.29**	0.23**
			2.5	1.05	0.84	0.51*	0.48*	0.43*

* = p < 0.05

** = p < 0.01

Vehículo fue solución salina normal

Nota: 1 de cada 10 animales en el grupo dosificado a 10 mg/kg murió de toxicidad de compuesto.

Tabla 11

Actividad In vivo de Ejemplo 29a en Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Xenoinjerto de Tumor Humano con Ratones que Tienen Carcinoma de Pulmón en Células No Pequeñas, Humano H157

Compuesto	Programa (día)	Ruta	Dosis (mg/kg)	T/C en el día				
				0	2	7	10	13
Ejemplo 29a, sal de HCl	0	IV	5	1.03	0.34**	Toxico	-	-
			2.5	0.99	0.51**	0.55**	0.32**	0.27**
			1.25	1.01	0.59**	0.72	0.67	0.68
	0	PO	5	1.02	0.43**	0.37**	0.33**	0.25**

* = p < 0.05

** = p < 0.01

Vehículo fue solución salina normal

Tabla 12

Actividad In vivo de Ejemplo 32a en Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Xenoinjerto de Tumor Humano con Ratones que Tienen Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Humano H157

Compuesto	Programa (día)	Ruta	Dosis (mg/kg)	T/C en el día			
				0	4	7	13
Ejemplo 32a, sal de HCl	0.7	IV	3	0.95	0.72	0.48**	0.10**
			1.5	0.95	0.89	0.83*	0.48*

215

* = p < 0.05

** = p < 0.01

Vehículo fue solución salina normal

Tabla 13

Actividad In Vivo de Ejemplo 24a y 29a en Procedimiento de Prueba Farmacológica Normal de Xenoinjerto de Tumor Humano con Ratones que Tienen Carcinoma de Colon Humano en DLD1

Compuesto	Programa (día)	Ruta	Dosis (mg/kg)	T/C en el día		
				0	7	14
Ejemplo 24a, sal de HCl	0.7	PO	10	1.0	0.82	0.28**
			5	1.0	1.07	0.85
			2.5	1.0	0.87	0.80
Ejemplo 24a, sal de HCl	1,7	IV	10	1.0	Tóxico	-
			5	1.0	0.24**	Tóxico
			2.5	1.0	1.14	0.91
Ejemplo 29a, sal de HCl	1,7	PO	5	1.0	0.79	0.59*
			2.5	1.0	1.33	1.10
			1	1.0	1.40	1.02
Ejemplo 29a, sal de HCl	1,7	IV	5	1.0	0.22**	Tóxico
			2.5	1.0	0.86*	0.82*
			1	1.0	0.63*	0.71*

* = p < 0.05

** = p < 0.01

Vehículo fue solución salina normal

Nota: 1 de cada 5 animales en el grupo dosificado oralmente con el Ejemplo 24a a 10 mg/kg murió de toxicidad de compuesto.

Los compuestos de esta invención muestran potente actividad citotóxica contra múltiples líneas de células de

cáncer humano en cultivo, incluyendo líneas que son resistentes a paclitaxel y vincristina debido a la sobreexpresión del transportador de fármaco. Los compuestos mejoran la velocidad inicial de polimerización de tubulina de alta contenido de MAP, de una manera reminiscente de los taxanos y distinta de los efectos inhibitorios de los despolimilizadores tal como vinca-alcanoides y colquicina, a pesar del hecho que se unen al sitio de vinca/péptid de tubulina. Los compuestos representativos inhiben el crecimiento de xenoinjertos de tumor humano en rat nes atímicos por dosificación intravenosa y oral, incluyendo resistencia a tumor a paclitaxel y vinblastina debido a la sobreexpresión de P-glicoproteína.

Los siguientes ejemplos de referencia son útiles para la preparación de los ejemplos representativos no limitantes de los compuestos de esta invención que son útiles como promotores de la polimerización de microtúbulos y como agentes anticáncer,

Ejemplo 1 de Referencia

Cloruro ácido de (1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilamina

El producto cloruro ácido de (1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilamina se prepara de acuerdo a las condiciones descritas en US5,986,135 y US6,204,269.

217

Ejemplo 2 de Referencia

5,7-Dicloro-6-(2,4,6-trifluorofenil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

El producto 5,7-dicloro-6-(2,4,6-trifluorofenil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina se prepara de acuerdo a las condiciones descritas en US6,117,876 y US6,297,251.

Ejemplo 3 de Referencia

2-(2,4,6-trifluorofenil)malonato de dietilo

El producto 2-(2,4,6-trifluorofenil)malonato de dietilo se prepara de acuerdo a las condiciones descritas en US6,156,925.

Ejemplo 4 de Referencia

3-(Metilamino)propan-1-ol

El producto 3-(metilamino)propan-1-ol se prepara de acuerdo a las condiciones descritas en *J. Org. Chem.* 44, 2718 (1979).

Ejemplo 5 de Referencia

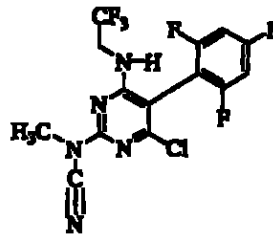
5-Nitropiridina-2-carbonitrilo

El producto, 5-nitropiridina-2-carbonitrilo se prepara de acuerdo a las condiciones descritas en *J. Med. Chem.* 37, 18 (1994).

Ejemplo 1

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil) amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il(metil)cianamida

220



Paso A: 5-Cloro-6-[(2,4,6-trifluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

Una mezcla de 5,7-dicloro-6-(2,4,6-trifluorofenil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (3.19 g, 10 mmol), 2,2,2-trifluoroetilamina (3.0 g, 30 mmol), y trietilamina (3.0 g, 30 mmol) en 30 mL de N,N-dimetilformamida se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con acetat de etilo. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio saturado (3x), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se filtra a través de silicato de magnesio hidratado. La concentración proporciona 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina como un sólido amarillo claro (3.70 g). MS: m/z 381.9 (M+H).

Paso B: N-[5-Cloro-3-metil-6-(2,4,6-trifluorofenil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7(3H)-ilideno]-2,2,2-trifluoroetanamina

Una solución de 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (300 mg, 0.78 mmol) en 4 mL de dimetilsulfóxido a temperatura

ambiente se adiciona yodometano (146 μ L, 2.34 mmol) seguido por hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 31 mg, 0.78 mmol). La mezcla entonces se agita a temperatura ambiente durante 18 h, y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexanos. La concentración proporciona N-[5-cloro-3-metil-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7(3H)-ilideno]-2,2,2-trifluoroetanamina como un sólido blanco (76 mg). MS: m/z 396.0 (M+H).

Paso C: 4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il(metil)cianamida

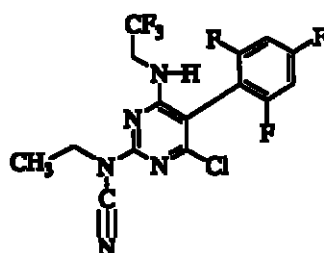
A una solución de N-[5-cloro-3-metil-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7(3H)-ilideno]-2,2,2-trifluoroetanamina (345 mg, 0.87 mmol) en 1 mL de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente se adiciona hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 35 mg, 0.87 mmol). La mezcla entonces se agita a temperatura ambiente durante 2 h, y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Los residuos se cromatografían sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexanos. La concentración proporciona 4-cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-

il(metil)cianamida como un sólido blanco (157 mg). MS: m/z 396.1 (M+H).

El Ejemplo 2 se sintetiza de forma análoga al Ejemplo 1.

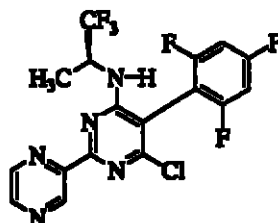
Ejemplo 2

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il]etilcianamida; 410.0 (M+H)



Ejemplo 3

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina;



Paso A: Clorhidrato de pirazinacarboxamidina

A 20 mL de alcohol metílico se adiciona sodio (109 mg, 4.74 mmol) con agitación. Después de la desaparición del sólido, se adiciona 2-pirazinacarbonitrilo (5.0 g, 47.6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 h, y se adiciona cloruro de amino (2.8 g, 52.3 mmol). La mezcla

221

entonces se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se adiciona éter dietílico (50 mL) a la mezcla de reacción y los precipitados se recolectan por filtración. El sólido se lavó con éter dietílico (x2) y se secó en un modo de vacío para dar clorhidrato de 2-pirazinacarboxamidina como un sólido blanco (6.5 g). MS: m/z 123.1 (M+H).

De manera alternativa, se puede prepara clorhidrato de 2-pirazinacarboxamidina como sigue: una solución de 2-pirazinacarbonitrilo (21 g, 200 mmol) en una mezcla de 10 mL de alcohol metílico y 120 mL de éter dietílico se trata con gas de cloruro de hidrogeno a 0°C. La mezcla entonces se almacena a 5°C durante 3 días. Los precipitados se recolectan por filtración y se secan. Este sólido entonces se suspende en 100 mL de alcohol etílico y la mezcla se trata con gas amonio a 0°C. La mezcla entonces se almacena a 5°C durante 4 días y se filtra. La concentración del filtrado da clorhidrato de 2-pirazinacarboxamidina como un sólido color café claro. (2.8 g).
Paso B: 4,6-Dicloro-2-pirazin-2-yl-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina

Una mezcla de 2-(2,4,6-trifluorofenil)malonat de dietilo (US 6,156,925) (870 mg, 3.0 mmol), clorhidrato de 2-pirazinacarboxamidina (500 mg, 3.15 mmol), y 600 mg de tributilamina se agita bajo atmósfera de nitrógeno a 180°C durante 1 hora y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se trata con ácido

222

clorhídrico 1.0 N. Los precipitados se rec lectan por filtración, se lavan con agua y se secan para dar 2-pirazin-2-il-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina-4,6-diol como un sólido color café claro (401 mg), que se usa directamente en el siguiente paso.

Una mezcla de 2-pirazin-2-il-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina-4,6-diol (401 mg) en 5 mL de oxiclورو de fósforo y 1 mL de 2,6-lutidina se calienta a 110°C durante 16 h. El exceso de oxiclورو de fósforo se remueve in vacuo, y el residuo resultante se disuelve en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y clورو de sodio saturado se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 20% de acetato de etilo en hexanos a 33% de acetato de etilo en hexanos. La concentración proporciona 4,6-dicloro-2-pirazin-2-il-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina como un sólido rojo (201 mg). MS: m/z 356.9 (M+H).

Paso C: 6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina

Una mezcla de 4,6-dicloro-2-pirazin-2-il-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina (205 mg, 0.57 mmol), clورو ácido de (1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilamina (298 mg, 2 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (258 mg, 2 mmol) en 5 mL de N,N-dimetilformamida se agita a 90°C en un tubo sellado durante 18 h.

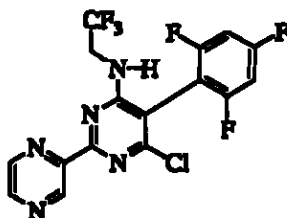
225

La mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio saturado (x3), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo como un gradiente de acetato de etilo al 20% de hexanos a acetato de etilo al 50% de hexanos. La concentración proporciona 6-cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina como un sólido amarillo claro (111 mg). MS: m/z 434.1 (M+H).

Los Ejemplos 4-14 se sintetizan de forma análoga al Ejemplo 3.

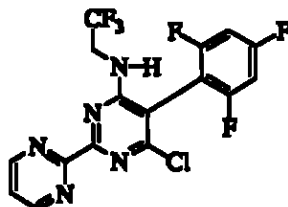
Ejemplo 4

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 419.9 (M+H)



Ejemplo 5

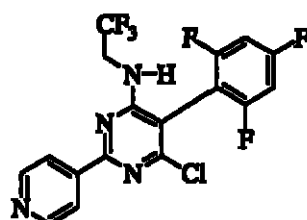
6-Cloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)-2,2'-bipirimidin-4-amina; 420.0 (M+H)



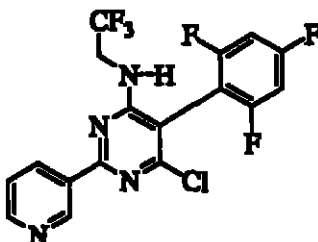
229

Ejemplo 6

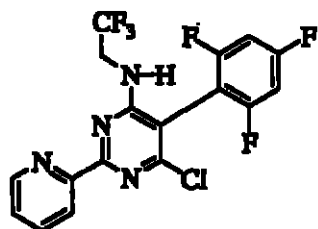
6-Cloro-2-piridin-4-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; (419.0)

Ejemplo 7

6-Cloro-2-piridin-3-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 419.1 (M+H)

Ejemplo 8

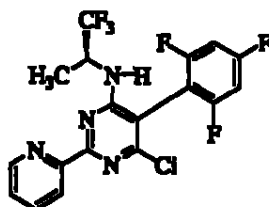
6-Cloro-2-piridin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 419.0 (M+H)

Ejemplo 9

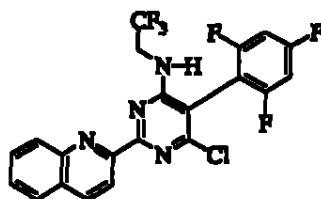
6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 433.0 (M+H)

229

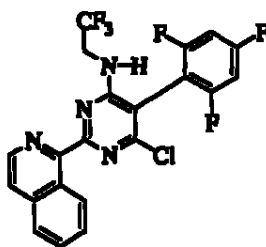
225

Ejemplo 10

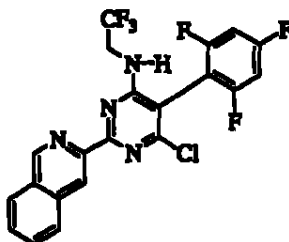
6-Cloro-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 469.0 (M+H)

Ejemplo 11

6-Cloro-2-isoquinolin-1-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 469.0 (M+H)

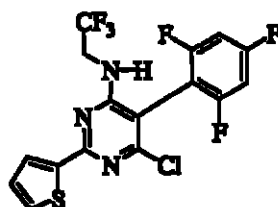
Ejemplo 12

6-Cloro-2-isoquinolin-3-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 469.0 (M+H)

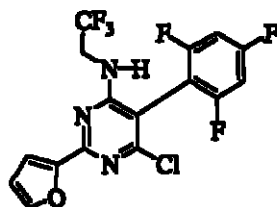


Ejemplo 13

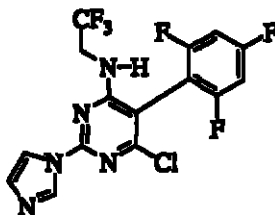
6-Cloro-2-tien-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 424.0 (M+H)

Ejemplo 14

6-Cloro-2-(2-furil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 408.0 (M+H)

Ejemplo 15

6-Cloro-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina;



Paso A: 5-(2,4,6-Trifluorofenil)pirimidina-2,4,6-triol

A una mezcla de 2-(2,4,6-trifluorofenil)malonato de dietilo (580 mg, 2.0 mmol, US 6,156,925) y urea (360 mg, 6.0 mmol) en 10 mL de alcohol etílico a temperatura ambiente y se

227

adiciona hidruro de sodio (60 % de aceite mineral, 160 mg, 4.0 mmol). La mezcla entonces se calienta a 80°C durante 3 días, se enfría a temperatura ambiente y se divide entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1N. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a alcohol metílico al 10 % en acetato de etilo. La concentración proporciona 5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina-2,4,6-triol como un sólido café claro (148 mg). MS: m/z 257.0 (M-H).

Paso B: 4,6-Dicloro-2-(1H-imidazol-1-il)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina

Una mezcla de 5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina-2,4,6-triol (258 mg, 1.0 mmol) en 2.5 mL de oxidloruro de fósforo y 0.5 mL de 2,6-lutidina se calienta a 110°C durante 16 h. El oxidloruro de fósforo en exceso se remueve in vacuo, y el residuo resultante se disuelve en una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y hexanos. La capa orgánica se filtra a través de silicato de magnesio hidratado y el filtrado se concentra para proporcionar 2,4,6-tricloro-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina cruda como un sólido oscuro (104 mg).

Una mezcla de la anterior 2,4,6-tricloro-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina (104 mg), imidazol (23 mg, 0.33

280

228

mmol), y carbonato de potasio (92 mg, 0.66 mmol) en 2 mL de N,N-dimetilformamida se agita a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla se divide entre acetato de etilo y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio saturado (x4), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos a acetato de etilo al 50 % en hexanos. La concentración proporciona 4,6-dicloro-2-(1H-imidazol-1-il)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina como un sólido café claro (71 mg, p.f. 72-74°C). MS: m/z 345.2 (M+H).

Paso C: 6-Cloro-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina

Una solución de 4,6-dicloro-2-(1H-imidazol-1-il)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina (35 mg, 0.10 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilamina (50 mg, 0.5 mmol) en 2 mL de N,N-dimetilformamida se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se adiciona una solución saturada de cloruro de sodio y el producto se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se lava con cloruro de sodio saturado (x4), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 20 % en hexanos a acetato de etilo al 50 % de hexanos. La concentración proporciona 6-cloro-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina como un sólido café claro (36

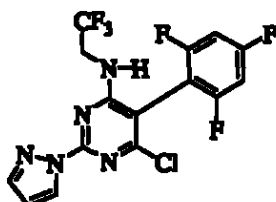
228

mg, p.f. 168-170°C). MS: m/z 408.2 (M+H).

Los Ejemplos 16-18 se sintetizan de manera análoga al Ejemplo 15.

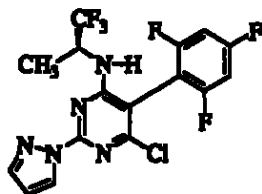
Ejemplo 16

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 407.9 (M+H)



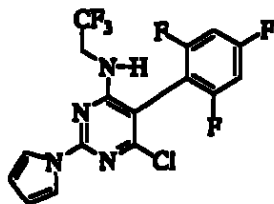
Ejemplo 17

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 422.0 (M+H)



Ejemplo 18

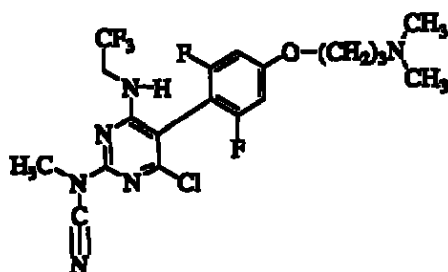
6-Cloro-2-(1H-pirrol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 407.1 (M+H)



230

Ejemplo 19

4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida



A una mezcla agitada de hidruro de sodio (60 % de aceite mineral, 12 mg, 0.30 mmol) en 2 mL de dimetilsulfóxido se adiciona 3-dimetilamino-1-propanol (27 μ L, 0.23 mmol). La mezcla entonces se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se adiciona 4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il(metil)cianamida (60 mg, 0.152 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 4 horas y se eluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a alcohol metílico al 50 % de acetato de etilo a alcohol metílico. La concentración proporciona 4-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida como un sólido semisólido amarillo claro (20 mg). MS: m/z 479.3 (M+H).

231

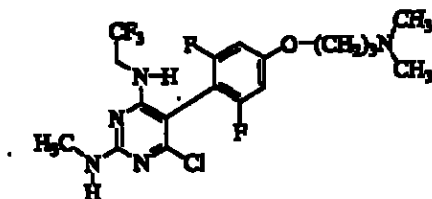
Ejemplo 19a

Cloruro ácido de 4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida;

Se disuelve 4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida (165 mg) en cloruro de metileno y se filtra. Al filtrado se burbujea gas de cloruro de hidrógeno. La concentración proporciona sal de cloruro de hidrógeno como un sólido rojo (170 mg).

Ejemplo 20

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N²-metil-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-2,4-diamina;

Ejemplo 20a

Sal de ácido trifluoroacético de 6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N²-metil-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-2,4-diamina

Ejemplo 20b

Sal de ácido trifluoroacético de 4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino] pirimidin-2-il(metil)cianamida

234

232

A una mezcla agitada de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 308 mg, 7.7 mmol) en 10 mL de dimetilsulfóxido se adiciona 3-dimetilamino-1-propanol (0.91 mL, 7.7 mmol). La mezcla entonces se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se adiciona 4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il(metil)cianamida (762 mg, 1.93 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 1 hora, y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a alcohol metílico al 50 % en acetato de etilo a alcohol metílico. La concentración proporciona un sólido amarillo claro, que se purifica adicionalmente por HPLC para producir sal de ácido trifluoroacético de 6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N³-metil-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-2,4-diamina como un sólido blanco (8 mg), MS: m/z 454.3(M+H) y sal de ácido trifluoroacético de 4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida como un sólido blanco (50 mg), MS: m/z 479.3(M+H).

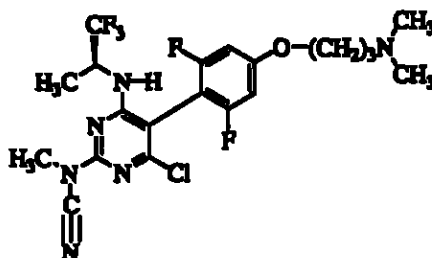
Los ejemplos 21-23 se sintetizan de forma análoga al Ejemplo 19.

235

233

Ejemplo 21

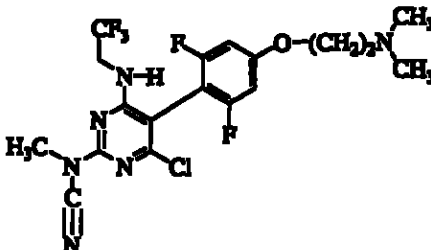
(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-
 {[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-
 il)metilcianamida; 493.2 (M+H)

Ejemplo 21a

Clorhidrato de (4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-
 difluorofenil}-6-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-
 metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida; 493.2 (M+H)

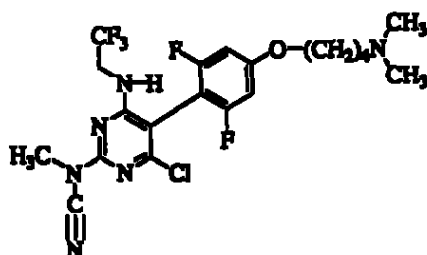
Ejemplo 22

4-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-6-
 [(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida;
 465.2 (M+H)

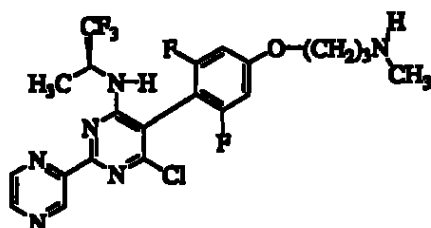
Ejemplo 23

(4-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-
 trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il}metilcianamida; 493.2 (M+H)

236

**Ejemplo 24**

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina;



A una solución de 6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina (251 mg, 0.58 mmol) y 3-(metilamino)propan-1-ol (267 mg, 3.0 mmol) en 3 mL de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente se adiciona hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 120 mg, 3.0 mmol). La mezcla se agita a 60°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente, y se divide entre acetato de etilo y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio saturado (x3) se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a alcohol metílico al 50 % en acetato de etilo. La concentración proporciona 6-cloro-5-{2,6-difluoro-4-

235

[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina como un sólido café claro (181 mg, p.f. 48-50°C). MS: m/z 503.1 (M+H).

Ejemplo 24a

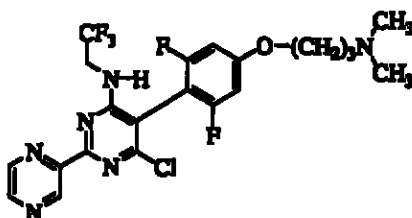
Cloruro ácido de 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina;

El producto obtenido de esta manera se disuelve en cloruro de metileno y se filtra. Al filtrado se burbujea gas de cloruro de hidrógeno. La concentración proporciona sal de cloruro de hidrógeno como un sólido rojo (210 mg).

Los Ejemplos 25-30 se sintetizan de forma análoga al Ejemplo 24.

Ejemplo 25

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina; 503.0 (M+H)



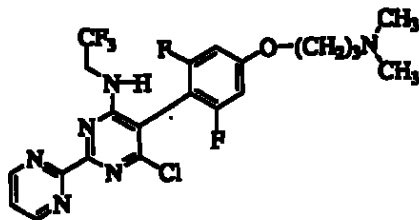
Ejemplo 25a

Cloruro ácido de 6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina; 503.0 (M+H)

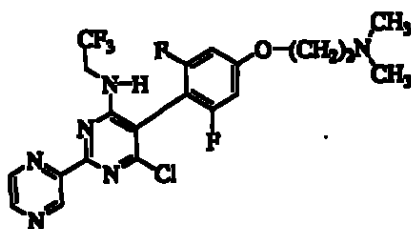
239

Ejempl 26

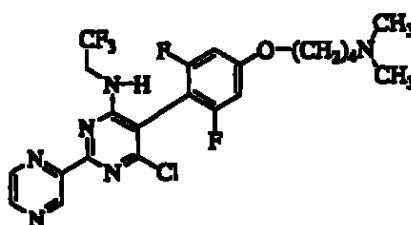
6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,2'-bipirimidin-4-amina; 503.1 (M+H)

Ejemplo 27

6-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina; 489.2 (M+H)

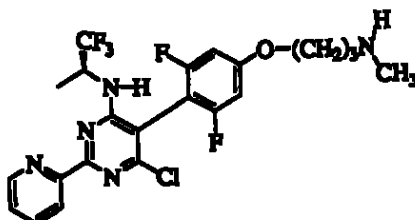
Ejemplo 28

6-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina; 517.2 (M+H)



Ejemplo 29

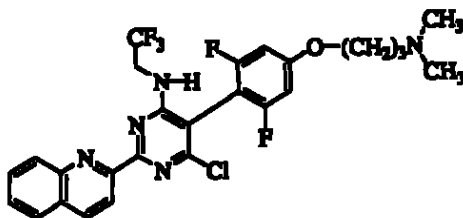
6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina; 502.1 (M+H)

Ejemplo 29a

Cloruro ácido de 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina

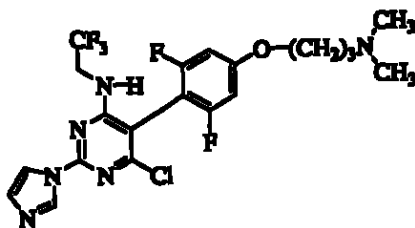
Ejemplo 30

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina; 552.1 (M+H)

Ejemplo 31

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina;

238



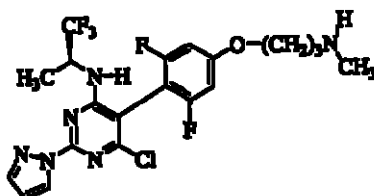
A una solución de 6-cloro-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina (20 mg, 0.05 mmol) y 3-dimetilamino-1-propanol (103 mg, 1.0 mmol) en 3 mL de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente se adiciona hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 40 mg, 1.0 mmol). La mezcla se agita a 60°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente, y se divide entre acetato de etilo y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio saturado (x3), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a alcohol metílico al 50 % en acetato de etilo. La concentración proporciona 6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina como un sólido café claro (16 mg, p.f. 47-49°C). MS: m/z 491.1 (M+H).

El Ejemplo 32 se sintetiza de forma análoga al Ejemplo 24 y 31.

242

Ejemplo 32

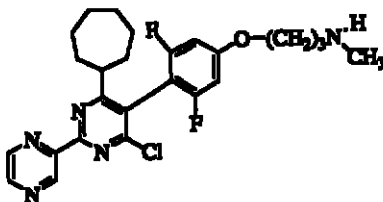
6-Cloro-5-(2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil)-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina; 491.0 (M+H)

Ejemplo 32a

Cloruro ácido de 6-Cloro-5-(2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil)-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina; 491.0 (M+H)

Ejemplo 33

N-{3-[4-(4-Cloro-6-cicloheptil-2-pirazin-2-il)pirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}-N-metilamina;

Ejemplo 33a

Sal de ácido trifluoroacético de N-{3-[4-(4-Cloro-6-cicloheptil-2-pirazin-2-il)pirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}-N-metilamina

Paso A: 3-cicloheptil-3-oxo-2-(2,4,6-trifluorofenil)-propanoato de etilo

Una mezcla de ácido 2,4,6-trifluorofenilacético (570

290

mg, 3.0 mmol), yodoetano (1.56 g, 10 mmol), y carbonato de potasio (1.38 g, 10 mmol) en 5 mL de dimetilsulfóxido se agita a durante 50 °C por 3 h, y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se divide entre éter dietílico y agua. La capa orgánica se lava con agua, y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, y se filtra a través de silicato de magnesio hidratado. El filtrado se concentra para dar 2,4,6-trifluorofenilacetato de etilo como un aceite amarillo claro (581 mg, 2.66 mmol. Una mezcla de ácido cicloheptanocarboxílico (5.0 g, 35.2 mmol) en 25 mL de cloruro de tionilo se somete a reflujo durante 1 h y se concentra. El cloruro de ácido cicloheptanocarboxílico crudo obtenido de esta manera se usa directamente en el siguiente paso. Una solución de 2,4,6-trifluorofenilacetato de etilo (436 mg, 2.0 mmol) en 3 mL de tetrahidrofurano se enfría a -78°C, y se adiciona gota a gota de diisopropilamida de litio (2.0 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno, 1.0 mL, 2.0 mmol) con agitación. La mezcla se agita a -78°C durante 1 h, y se adiciona gota a gota cloruro de ácido cicloheptanocarboxílico (321 mg, 2.0 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se acidifica con 2 mL de ácido clorhídrico 1.0 N. El producto se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos a acetato

292

de etilo al 10% en hexanos. La concentración proporciona 3-cicloheptil-3-oxo-2-(2,4,6-trifluorofenil)propanoato de etilo como un aceite incoloro (410 mg). MS: m/z 341.2 (M-H).

Paso B: 6-Cicloheptil-2-pirazin-2-il-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-ol;

Una mezcla de 3-cicloheptil-3-oxo-2-(2,4,6-trifluorofenil)propanoato de etilo (649 mg, 1.9 mmol) y clorhidrato de 2-pirazinacarboxamidina (452 mg, 2.85 mmol) en 1.5 mL de tributilamina se agita bajo atmósfera de nitrógeno a 160°C por 4 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se decanta el exceso de tributilamina. El residuo se lava con hexanos y cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 10% en acetato de etilo. La concentración proporciona 6-cicloheptil-2-pirazin-2-il-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-ol como un sólido amarillo claro. MS: m/z 401.2 (M+H).

Paso C: {3-[4-(4-cicloheptil-6-hidroxi-2-pirazin-2-ilpirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}metilcarbamato de ter-butilo;

A una mezcla de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 102 mg, 2.55 mmol) en 4 mL de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente se adiciona 3-(metilamino)propan-1-ol (224 mg, 2.51 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y se adiciona 6-cicloheptil-2-pirazin-2-il-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-ol (336 mg, 0.84 mmol). La

242

mezcla se agita a 60°C por 14 h, y se enfría a temperatura ambiente. Se adiciona dicarbonato de di-ter-butilo (550 mg, 2.5 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 10 % en acetato de etilo. La concentración proporciona {3-[4-(4-cicloheptil-6-hidroxi-2-pirazin-2-ilpirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}metilcarbamato de ter-butilo como un sólido amarillo claro (320 mg). MS: m/z 570.3 (M+H).

Paso D: N-{3-[4-(4-Cloro-6-cicloheptil-2-pirazin-2-ilpirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}-N-metilamina;

A {3-[4-(4-cicloheptil-6-hidroxi-2-pirazin-2-ilpirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}metilcarbamato de ter-butilo (130 mg, 0.23 mmol) se adicionan 2.0 mL de oxicloruro de fósforo y 1.0 mL de 2,6-lutidina, y la mezcla se calienta a 110°C por 12 h. El oxicloruro de fósforo en exceso se remueve in vacuo, y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo el 30 % en hexanos. La concentración proporciona {3-[4-(6-cloro-4-cicloheptil-2-pirazin-2-ilpirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}metilcarbamato de ter-butilo como un sólido amarillo claro (23 mg). MS: m/z 588.0 (M+H). El producto se disuelve en 2 mL de cloruro de metileno y se

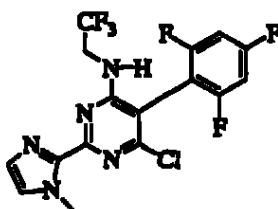
243

adicionan 2.3 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita a 40°C durante 20 h, y se concentra in vacuo, produciendo N-{3-[4-(4-cloro-6-cicloheptil-2-pirazin-2-ilpirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}-N-metilamina como una sal de ácido trifluoroacético como un sólido amarillo claro (24 mg). MS: m/z 488.2 (M+H).

Los Ejemplos 34-37 se sintetizan de forma análoga al Ejemplo 3.

Ejemplo 34

6-Cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 422.0 (M+H)



Paso A: Carbonitrilo de 1-Metil-2-imidazol

Se agita 1-Metil-2-imidazol-carboxaldehído (1.7 g, 15.4 mmol) en 10 mL de alcohol metílico. Entonces se adiciona N,N-Dimetilhidrazina (1.4 g, 23.3 mmol). La mezcla se agita durante 5 h, y la solución resultante de hidrazona se adiciona gota a gota en una solución de monoperoxifitalato de magnesio hexahidratado (23.9 g, 80 %, 38.6 mmol) en 20 mL de alcohol metílico a 0°C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche y se concentra. El residuo se diluye con agua, entonces se extrae con cloruro de

244

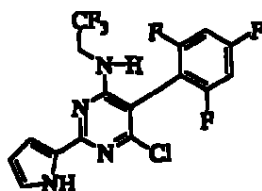
metileno (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con cloruro de sodio saturado, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 40 % en hexanos para dar 1-metil-2-imidazol-carbonitrilo como un aceite amarillo.

Paso B: Clorhidrato de 1-Metil-2-imidazol carboxamidina

A 10 mL de alcohol metílico en un tubo sellado se adiciona hidruro de sodio (440 mg, 11 mmol) con agitación. Se adiciona 1-Metil-2-imidazol-carbonitrilo (1.18 g, 11 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h, y se adiciona cloruro de amonio (558 mg, 11 mmol). La botella entonces se sella y se agita a 80°C durante 8 h, y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se trata con alcohol metílico al 1 % en éter dietílico, y los precipitados se recolectan por filtración y se secan para dar clorhidrato de 1-metil-2-imidazol-carboxamidina como un sólido gris (1.6 g). MS: m/z 125.2 (M+H).

Ejemplo 35

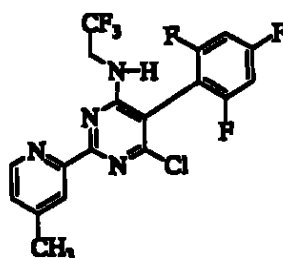
6-Cloro-2-(1H-pirrol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 407.0 (M+H)



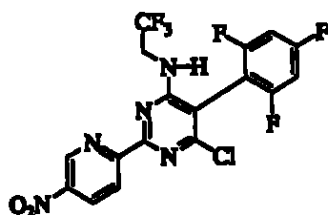
245

Ejemplo 36

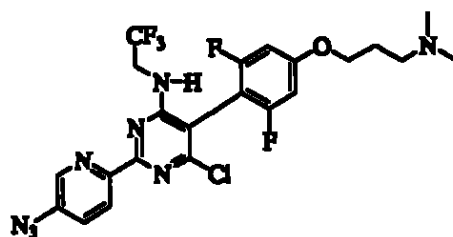
6-Cloro-2-(4-metilpiridin-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 433.0 (M+H)

Ejemplo 37

6-Cloro-2-(5-nitropiridin-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina; 464.0 (M+H)

Ejemplo 38

2-(5-Azidopiridin-2-il)-6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina



Paso A: 2-(5-Aminopiridin-2-il)-6-Cloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina

Una mezcla de 6-Cloro-2-(5-nitropiridin-2-il)-N-

246

(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-
amina (101 mg, 0.22 mmol) y polvo de hierro (256 mg, 4.58
mmol) en 2 mL de alcohol metílico y 1 mL de ácido acético se
calienta a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría
a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. La
capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado y
entonces con cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato
de magnesio, se filtra, se concentra y seca bajo presión
reducida para producir 2-(5-aminopiridin-2-il)-6-Cloro-N-
(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-
amina como un aceite amarillo claro (100 mg). MS: m/z 434.2
(M+H). Este producto se usa en el siguiente paso sin
purificación adicional.

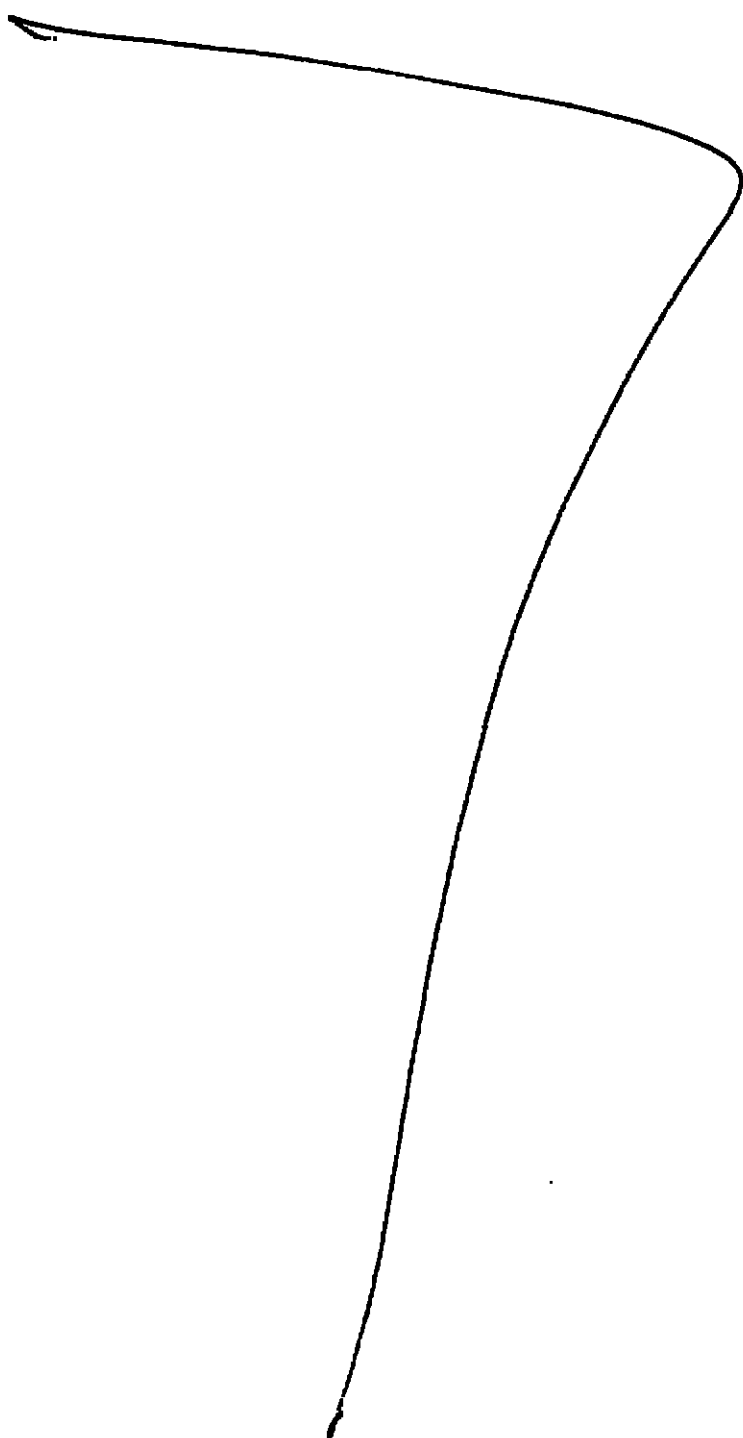
Paso B: 2-(5-Aminopiridin-2-il)-6-cloro-5-{4-[3-(dimetil-
amino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-
pirimidin-4-amina

A una mezcla de hidruro de sodio (33.6 mg, 0.84
mmol) en 2 mL de dimetilsulfuro se adiciona lentamente N,N-
Dimetilaminopropan-1-ol (99 µL, 0.84 mmol). Después de 30
minutos, se adiciona 2-(5-aminopiridin-2-il)-6-cloro-N-(2,2,2-
trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina (100
mg, del Paso A) y la mezcla de la reacción resultante se
calienta a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfría a
temperatura ambiente, y se diluye con acetato de etilo. La

249

capa orgánica se lava con agua y luego con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra y se seca bajo presión reducida para producir

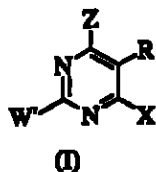
2-(5-aminopiridin-2-il)-6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina como un semi-sólido amarillo (60 mg). MS: m/z 517.3 (M+H). Este producto se uso en el siguiente paso sin purificación adicional.



248

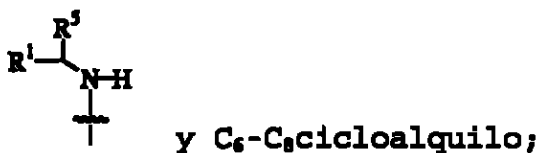
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la Fórmula (I)

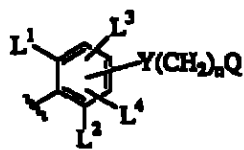


caracterizado porque

Z se selecciona de:



R es una porción



n es un número entero de 2, 3 o 4;

L¹ y L², son cada uno independientemente H, F, Cl o

Br;

L³ y L⁴ son H;

X es Cl o Br;

Y es O, S, o -NR²;

Q es OH o -NR³R⁴;

R¹ es H o C₁-C₃alquilo;

R² es H o C₁-C₃alquilo;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, o C₁-

C₃alquilo; R³ y R⁴ cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo, opcionalmente sustituido con R⁷;

R⁵ es CF₃ o C₂F₅;

W' es -NHR⁶, -N(CN)R⁶, arilo de 6 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃alcoxi, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, formilo, C₁-C₃alcoxycarbonilo, carboxilo, C₁-C₃alcanoilo, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo; o heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃alcoxi, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, formilo, C₁-C₃alcoxycarbonilo, carboxilo, C₁-C₃alcanoilo, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo;

R⁶ es C₁-C₃alquilo;

R⁷ es C₁-C₃alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Método para promover la polimerización de microtúbulo en un sistema que contiene tubulina, caracterizado

250

porque comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de conformidad con la reivindicación 1.

3. Método para estabilizar los microtúbulos en un sistema que contiene tubulina, caracterizado porque comprende poner en contacto el sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de conformidad con la reivindicación 1.

4. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con un portador farmacéuticamente aceptable.

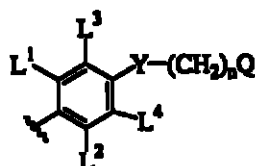
5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es Cl.

6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 5, caracterizado porque W' es N-metilamino, N-metilcianamido, 1-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-piridilo, 2-pirimidinilo, o 3-isoquinolinilo.

7. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 6 caracterizado porque R es

252

251



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1,5-7, caracterizado porque n es 3.

9. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5-8, caracterizado porque Y es O.

10. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5-9, caracterizado porque Q es $-NR^3R^4$.

11. Compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R^3 es metilo y R^4 es H o metilo.

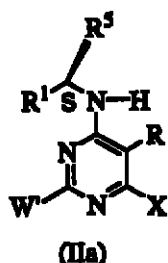
12. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5-10, caracterizado porque L^1 es F y L^2 es H o F.

13. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5-12, caracterizado porque R^1 es H o metilo.

14. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5-13, caracterizado porque R^5 es CF_3 .

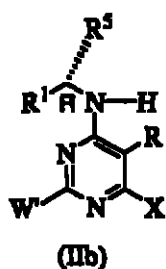
15. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1,5-14, caracterizado porque la fórmula I está representada por la fórmula IIa:

252



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

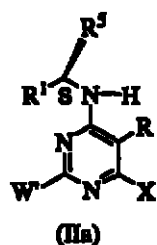
16. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5-14, caracterizado porque la fórmula I está representada por la fórmula IIb



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

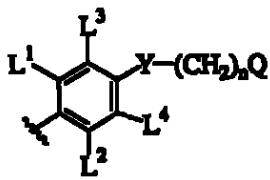
17. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque

la fórmula I está representada por la fórmula IIa:



R es una porción

253



$n=3$;

Y es O;

Q es $-NR^3R^4$;

R^1 es H o metilo;

R^5 es CF_3 ;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o C_1 - C_3 alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^6 es C_1 - C_3 alquilo;

R^7 es C_1 - C_3 alquilo;

L^1 es F;

L^2 es H o F;

L^3 es H;

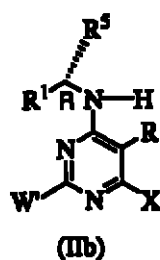
L^4 es H;

X es Cl o Br;

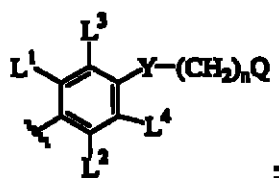
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la fórmula I se representa por la fórmula IIb

254



R es una porción



$n=3$;

Y es O;

Q es $-NR^3R^4$;

R^1 es H o metilo;

R^5 es CF_3 ;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o C_1 - C_3 alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^6 es C_1 - C_3 alquilo;

R^7 es C_1 - C_3 alquilo;

L^1 es F;

L^2 es H o F;

L^3 es H;

L^4 es H;

257

255

X es Cl o Br;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N²-metil-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-2,4-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es (4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 4-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il(metil)cianamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es {4-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[(2,2,2-

252

256

trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il}metilcianamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,2'-bipirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-

259

257

trifluoro-1-metiletil)pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es N-{3-[4-(4-Cloro-6-cicloheptil-2-pirazin-2-ilpirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}-N-metilamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

32. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletilpirimidin-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina, o una sal

260

258

farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 2-(5-Azidopiridin-2-il)-6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es (4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazín-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es (4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]pirimidin-2-il)metilcianamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. Método para promover la polimerización de tubulina, caracterizado porque comprende poner en contacto un sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con cualquiera de

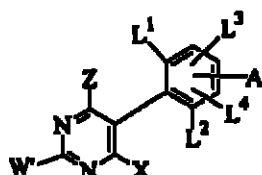
260

las reivindicaciones 1, 5-42 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

44. Método para estabilizar los microtúbulos, caracterizado porque comprende poner en contacto un sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1,5-42 sales farmacéuticamente aceptables del mismo de conformidad.

45. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5-42 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con un portador farmacéuticamente aceptable.

46. Proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

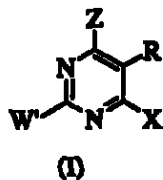


en donde W, X, Z, L¹, L², L³ y L⁴ son como se definen en la reivindicación 28 y A es un grupo saliente con un compuesto de la fórmula HY-(CH₂)_nQ para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula (I), si se desea aislar como una sal

263

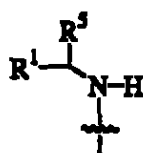
farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I)

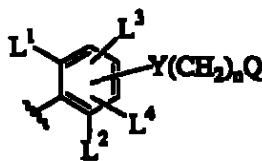


en donde

Z es:



R es una porción



n es un número entero de 2, 3 o 4;

L¹ y L², son cada uno independientemente H, F, Cl o

Br;

L³ y L⁴ son H;

X es Cl o Br;

Y es O, S, o -NR²;

Q es OH o -NR³R⁴;

R¹ es H o C₁-C₃alquilo;

R² es H o C₁-C₃alquilo;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, o C_1 - C_3 alquilo; o R^3 y R^4 cuando se toman opcionalmente de manera conjunta con el átomo de nitrógeno al cual se une cada uno forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 átomos de anillo, opcionalmente sustituido con R^7 ;

R^5 es CF_3 o C_2F_5 ;

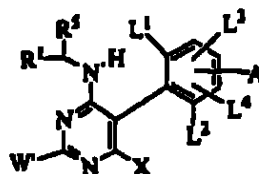
W' es $-NHR^6$, $-N(CN)R^6$, arilo de 6 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 alcoxi, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, formilo, C_1 - C_3 alcoxycarbonilo, carboxilo, C_1 - C_3 alcanoilo, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo; o heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupos azido, nitro, ciano, hidroxilo, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 alcoxi, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, formilo, C_1 - C_3 alcoxycarbonilo, carboxilo, C_1 - C_3 alcanoilo, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benzoxi, furilo, y ciclopropilo;

R^6 es C_1 - C_3 alquilo;

R^7 es C_1 - C_3 alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

263



en donde A es un grupo saliente con un compuesto de la fórmula $HY-(CH_2)_nQ$ en la presencia de una base fuerte opcionalmente en la presencia de un solvente aprótico para dar el compuesto un compuesto de la Fórmula (I), si se desea aislar como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. Proceso de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque el grupo saliente A es F e Y es O.

49. Proceso de conformidad con la reivindicación 47 o 48, caracterizado porque la base fuerte se selecciona de hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro alcalino,

50. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 47 o 49, caracterizado porque el solvente aprótico se selecciona de dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

51. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuest se selecciona de:

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil) amino]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-2-il(metil) cianamida,

4-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetil) amino]-5-(2,4,6-

282

264

trifluorofenil)pirimidin-2-il]etilcianamida,

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N- [2,2,2-trifluoro-1-metiletil] -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-N- (2,2,2-trifluoroetil) -5- (2,4,6-trifluorofenil) -2,2'-bipirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-4-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-3-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N- [2,2,2-trifluoro-1-metiletil] -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-quinolin-2-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-isoquinolin-1-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-isoquinolin-3-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-tien-2-il-N- (2,2,2-trifluoroetil) -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2- (2-furil) -N- (2,2,2-trifluoroetil) -5- (2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

262

265

6-Cloro-2-(1H-imidazoil-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-
5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-
5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-
metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirrol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-
5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-
difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-
il(metil)cianamida,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-
difluorofenil}-N²-metil-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-2,4-
diamina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-
difluorofenil}-6-{[2,2,2-trifluoro-1-
metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

4-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-
difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-
il(metil)cianamida,

{4-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-
difluorofenil}-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-2-
il}metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-
(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-

269

1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,2'-bipirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-2-pirazin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletilpirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-quinolin-2-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

267

N-{3-[4-(4-Cloro-6-cicloheptil-2-pirazin-2-ilpirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}-N-metilamina,
 6-Cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,
 6-Cloro-2-(1H-pirrol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,
 6-Cloro-2-(4-metilpiridin-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,
 6-Cloro-2-(5-nitropiridin-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina y
 2-(5-Azidopiridin-2-il)-6-cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

52. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de:

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,
 6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,
 6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,
 (4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-

270

metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina y

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

53. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de:

6-Cloro-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

6-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4-amina,

(4-Cloro-5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-6-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il)metilcianamida,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-pirazin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-

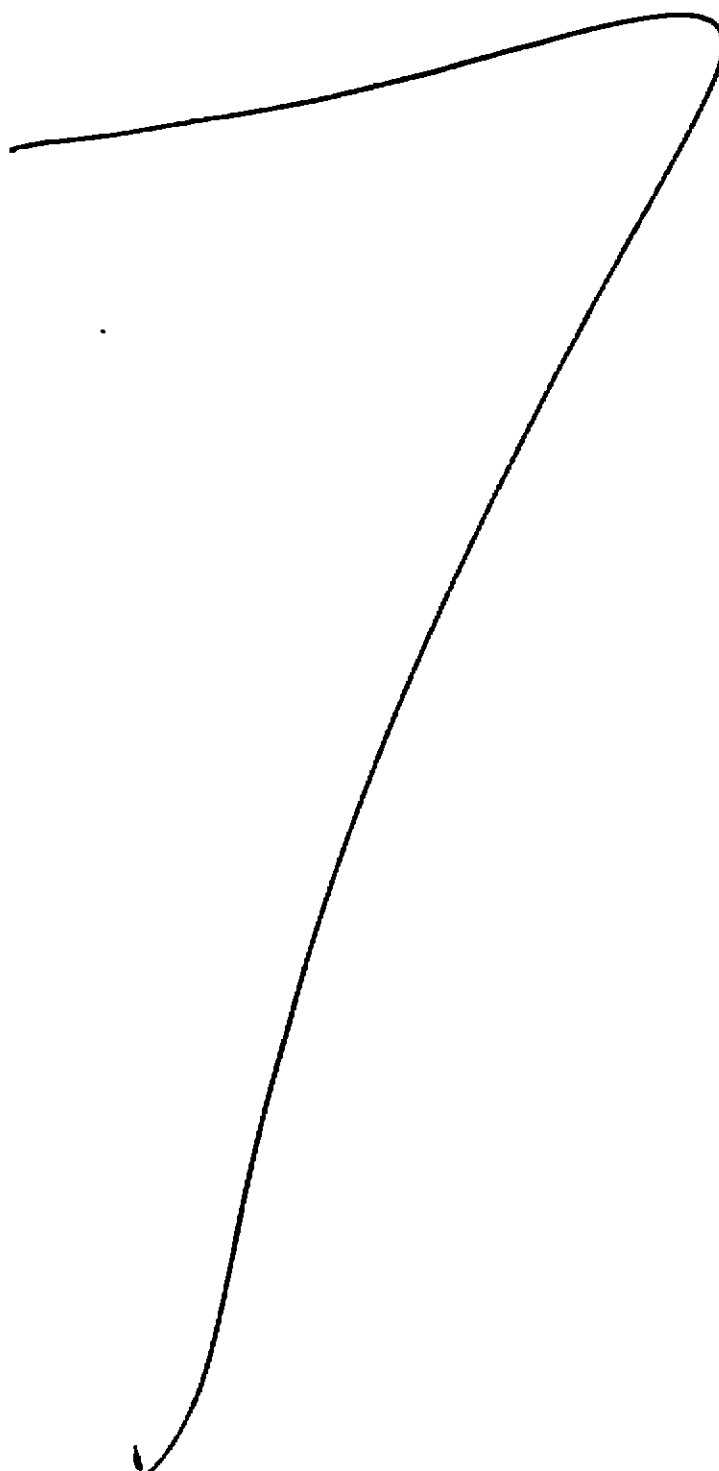
269

trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina,

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-piridin-2-il-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina y

6-Cloro-5-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirimidin-4-amina.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



272

270

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-03-16-202
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por Barbara A Kiely
- 3. actuando como Notario Público de New Jersey
- 4. lleva el sello/estampilla de Barbara A Kiely, Notario

Certificado

- 5. en Trenton, New Jersey
 - 6. el día 15 de diciembre de 2005
 - 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 - 8. No. A246699
 - 9. Sello/Estampilla
 - 10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de New Jersey

TRADUCTORA OFICIAL
REG. 8177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

BOGOTÁ D.C.
JEF. DE LEGALIZACIONES
MAR 17 P 12:06
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NO SE ASUME

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
ANITA ESCOBAR
4 29 355
CÓPIA FIRMADA EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS TÉCNICAS INDICADAS

AFFIDAVIT

Yo, William H. Calnan, Subsecretario, Wyeth Holdings Corporation, mediante el presente certifico que he comparado la copia adjunta con la Cesión original (para Wyeth Holdings Corporation Expediente No. AM101357 L1, correspondiente a U.S.S.N. 60/505.487, y cualquier equivalente legal de ella en un país extranjero, para la invención llamada: "5-ARILPIRIMIDINAS COMO AGENTES ANTICÁNCER") con fecha 24 de septiembre de 2003 de Nan Zhang, Semiramis Ayrat-Kaloustian, Thai Nguyen a Wyeth Holdings Corporation y que dicha copia es una copia fiel del original.

Fechado este día 12 de diciembre de 2005, en Madison, New Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth Holdings Corporation
(firma: ilegible)
William H. Calnan
Subsecretario

PARA SER USADO EN COLOMBIA.

272

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
)
Condado de Morris)

En este día 12 de diciembre de 2005, compareció personalmente ante mí William H. Calnan, Subsecretario de Wyeth Holdings Corporation, a quien conozco y quien sé que es la persona descrita en el presente y quien ejecutó el instrumento anterior y él reconoció ante mí que él ejecutó el mismo.

Barbara A. Kiely ID. 33893
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 20 de junio de 2009

(firma: ilegible)
Notario Público

275

273

Expediente No: AM 101357 L1

Patente

Para: ☒ Derechos de los EE.UU. y/o ☒ Extranjeros
Para: ☒ Solicitud de los EE.UU. o ☐ Patente de los EE.UU.

Cesión de Invención

En consideración del pago por parte del CESIONARIO al CEDENTE de una causa contractual adecuada, el recibo de la cual se reconoce por el presente, CEDENTE:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Nan ZHANG
Residencia: 214-10 64th Avenue, Bayside, NY 11364
Ciudadanía: China

- (2) Nombre Completo del Inventor: Semiramis AYRAL-KALOUSTIAN
Residencia: 484 Carrollwood Drive, Tarrytown, NY 10591
Ciudadanía: Estados Unidos de América

- (3) Nombre Completo del Inventor: Thai NGUYEN
Residencia: 4-53 Hartley Place, Fair Lawn, NJ 07410
Ciudadanía: Canadá

- (4) Nombre Completo del Inventor:
Residencia:
Ciudadanía:

- (5) Nombre Completo del Inventor:

274

27A

Residencia:

Ciudadanía:

(6) Nombre Completo del Inventor:

Residencia:

Ciudadanía:

mediante el presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO:

Wyeth Holdings Corporation

Five Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940-0874

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos para reivindicar prioridad, en y de la invención llamada:

5-ARILPIRIMIDINAS COMO AGENTES ANTICÁNCER

e inventada por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si hubiese:

y la cual se encuentra en

[marcar y completar (a), (b), (c), (d) o (e)]

(a) ☐ solicitud de patente de los EE.UU. ejecutada en fecha par con el presente

(b) ☐ solicitud de patente de los EE.UU. ejecutada el:

(c) ☒ solicitud provisional de los EE.UU., no presentada aún,

275

nombrando al inventor(es) anteriormente nombrado para la invención anteriormente mencionada

☒ Etiqueta de correo expreso no.: EU673381765US

(d) ☐ Solicitud de los EE.UU. No. Serial 60/505.544 presentada el: 24 de septiembre de 2003

(e) ☐ Patente de los EE.UU. No. expedida el:

[también marque (f) si la solicitud(es) extranjera también se está cediendo]

(f) ☒ y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho de reivindicar prioridad, incluyendo cualquiera y todas las mejoras reveladas en el presente y en y para todas las Patentes de Invención que se obtengan para dicha invención por la solicitud anteriormente mencionada o cualquiera provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación o sustituto de la misma presentada subsiguientemente, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o re-examen de la misma.

El CEDENTE por el presente conviene que ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen ha sido hecho o se hará o se celebrará que entre en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza al CESIONARIO para hacer solicitudes por y para recibir Patentes de Invención para dicha invención en cualquiera de dichos países en su propio nombre o en el nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE conviene y acuerda ejecutar o procurar cualquier aseguramiento posterior necesario del título sobre dicha invención y cualquier Patente de Invención que pueda expedirse para ello y, en cualquier momento, a

275

276

solicitud y a expensas del CESIONARIO entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o procedimiento relacionado con ello y a ejecutar todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título sobre dicha invención o cualquier Patente de Invención que pueda otorgarse para ello al CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, y que, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO ejecutar cualquier continuación, continuación en parte, divisional, renovación o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención y reexpedición o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patentes de Invención para dicha invención o parte de la misma, todas las solicitudes y Patentes de Invención que se expidan por el presente se ceden al CESIONARIO, y hará todos los juramentos o declaraciones legales y hará todos los actos legales requeridos para procurar las mismas, sin más compensación, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes para que expida cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos para dicha invención, que resulte de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas a su CESIONARIO.

(firma: ilegible)
Nan ZHANG

24 de septiembre de 2003
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

279

277

El día 24 de septiembre de 2003, Nan ZHANG compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el Instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Daniel B. Moran
Notario Público, Estado de Nueva York No.
01MO4944023
Calificado en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 14 de noviembre de 2006

(firma: ilegible)
Notario Público

(firma: ilegible)
Semiramis AYRAL-KALOUSTIAN

24 de septiembre de 2003
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

El día 24 de septiembre de 2003, Semiramis AYRAL-KALOUSTIAN compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Daniel B. Moran
Notario Público, Estado de Nueva York No.
01MO4944023
Calificado en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 14 de noviembre de 2006

(firma: ilegible)
Notario Público

280

278

(firma: ilegible)

24 de septiembre de 2003

Thai NGUYEN

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

El día 24 de septiembre de 2003, Thai NGUYEN compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Roseann D. Jastrow
No. 01JA6085816
Calificado en el Condado de Rockland
MI Comisión Expira el 01-06-2007

(firma: ilegible)

Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de marzo de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 15TH DAY OF DECEMBER 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A246699
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



280

AFFIDAVIT

I, William H. Calnan, Assistant Secretary, Wyeth Holdings Corporation, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for Wyeth Holdings Corporation Docket No. AM101357 L1, corresponding to U.S.S.N. 60/505,487, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "5-ARYLPYRIMIDINES AS ANTICANCER AGENTS") dated September 24, 2003 from Nan Zhang, Semiramis Ayrat-Kaloustian, and Thai Nguyen, to Wyeth Holdings Corporation and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 12th day of December, 2005, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth Holdings Corporation


 William H. Calnan
 Assistant Secretary

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
 County of Morris)

On this 12th day of December, 2005, before me personally appeared William H. Calnan, Assistant Secretary of Wyeth Holdings Corporation, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and he acknowledged to me that he executed the same.


 Notary Public

Barbara A. Kieley ID. 33893
 Notary Public of New Jersey
 My Commission Expires June 20, 2009

281

281

For: ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights
For: ☒ U.S. Application or ☐ U.S. Patent

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Nan ZHANG
Residence: 214-10 64th Avenue, Bayside, NY 11364
Citizenship: China

(2) Full Name of Inventor: Semiramis AYRAL-KALOUSTIAN
Residence: 484 Carrollwood Drive, Tarrytown, NY 10591
Citizenship: United States of America

(3) Full Name of Inventor: Thai NGUYEN
Residence: 4-53 Hartley Place, Fair Lawn, NJ 07410
Citizenship: Canada

(4) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

(5) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

(6) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth Holdings Corporation
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940-0874

282

282

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

5-ARYLPYRIMIDINES AS ANTICANCER AGENTS

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in

[check and complete (a), (b), (c), (d) or (e)]

- (a) ☐ U.S. patent application executed on even date herewith.
(b) ☐ U.S. patent application executed on:
(c) ☒ U.S. provisional application, not yet filed, naming the above inventor(s) for the above-entitled invention
☒ Express mail label no.: EU673381765US
(d) ☐ U.S. Patent Application No. filed on:
(e) ☐ U.S. Patent No. issued on:

[also check (f) if foreign application(s) is(are) also being assigned]

- (f) ☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefor and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefor in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

287

283

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Nan ZHANG
Nan ZHANG

September 24, 2003
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland }

ss:

On the 24th day of September, 2003, Nan ZHANG personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

DANIEL B. MORAN
Notary Public, State of New York
No. 01MO4944023
Qualified in Rockland County
Commission Expires Nov. 14, 2006

Daniel B. Moran
Notary Public

Semiramis AYRAL-KALoustian
Semiramis AYRAL-KALoustian

Sept. 24, 2003
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland }

ss:

On the 24th day of September, 2003, Semiramis AYRAL-KALoustian personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

DANIEL B. MORAN
Notary Public, State of New York
No. 01MO4944023
Qualified in Rockland County
Commission Expires Nov. 14, 2006

Daniel B. Moran
Notary Public

284

Thai NGUYEN
Thai NGUYEN

Sept 24, 2003
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 24th day of September 2003, Thai NGUYEN personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

DANIEL B. MORAN
Notary Public, State of New York
No. 01MO494023

Qualified in Rockland County
Commission Expires Nov. 14, 2006

Daniel B. Moran
Notary Public

284

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 05-138135-20000-0000 Fed: 2006-04-01 10:01:02
Dep. 2020 NUEGREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Eje 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 287



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 94
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica 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 un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha Nov 21 de 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 289

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH HOLDINGS CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	06 38135
	Solicitud internacional	US2004/030682
	Fecha inicio fase nacional	24/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1043
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa1