

21



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**



**SOLICITUD**  
**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE N° 06-38133

54. TÍTULO "6- (SUSTITUIDO)FENIL TRIAZOLOPIRIMIDINAS COMO AGENTES ANTICANCER"  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 487/04 , A61P 35/00 , 35/04 ,  
A61K 31/59

71. SOLICITANTE WYETH HOLDINGS CORPORATION

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 21 ABR 2005

# PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
 Rad: 06-038133-00000-0000 Fax: 2005-04-21 17:58:52  
 Dep. 2020 NUECREACIONES  
 Tra: 11 PATENTE/II Evi 378 FASENACIONAL  
 Act 411 PRESENTACION Folios: 287

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 04-04-06

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, Estado de New Jersey 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: 3284270 Fax: 8069701

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: 3284270 Fax: 8069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐  
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 39.890.713 TP 53.215

④

### INVENTOR(ES) (72)

Nombre: ZHANG Nan; AYRAL-KALOUSTIAN Semiramis; NGUYEN Thai Hiep; WU Yanzhong y TONG Wei.

Dirección: 214-10 64<sup>th</sup> Avenue, Bayside, NY 11384; 484 Carrollwood Drive, Tarrytown, NY 10591; 4-53 Hartley Place, Fair Lawn, NJ 07410; 1580 Pelham Parkway South, Apt. 4K Bronx, NY 10461 y 36 Lonergan Drive, Suffern, NY 10901.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/030515

Fecha: 17/09/04

Publicación Internacional No. WO 2005/030775 A1

Fecha: 07/04/05

⑥

### Título (54)

**"8-[(SUSTITUIDO)FENIL]TRIAZOLOPIRIMIDINAS COMO AGENTES ANTICANCER"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04; A61P 35/00, 35/04, A61K 31/57

⑧

### Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

24/09/03

80/505,544

⑨

Comprobante de Pago No. 08 - 27.077

Fecha: 07-04-06

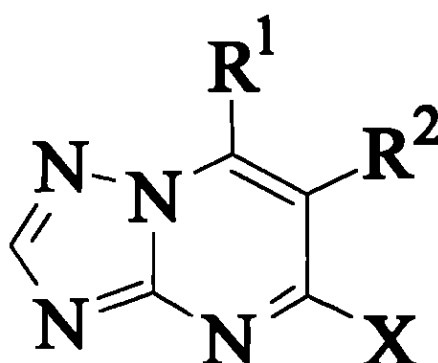
10

# 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 el 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 con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

## FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C C 39 890 713

T P 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 27,077  
FECHA : ABRIL 7 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 08-038133-00000-0000 Fec: 2006-04-21 17:56:62  
Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra: 11 PATENTEIMI Eva 378 FASENACIONALI  
Act 411 PRESENTACION Folios: 287

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LOUREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 49930954 | 07/04/2006 | 5,968,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

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

SON: 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 está 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.

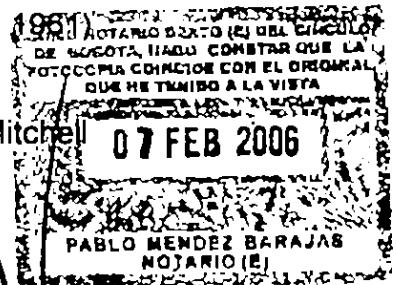
Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell  
Notario Público, Estado de New Jersey  
Mi Comisión Expira el 6 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

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
2000 NOV 10 P 10:39  
JES  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES  
283160  
Anita Escobar  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

ENMI NOTARIO EN UNO DE LOS CIRCULOS  
DE BOGOTA, HAYO CONSTATAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA  
07 FEB 2006  
PABLO MENDEZ BARAJAS  
NOTARIO (E)

5

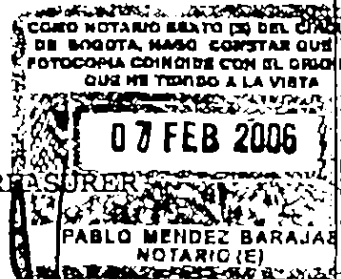
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

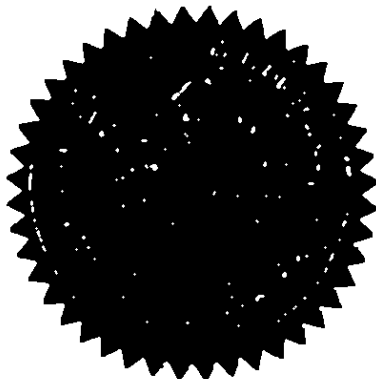
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210246
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



*John E McCormac*



5

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, desistir, perdir 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 instalments 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 conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 8th day of October, 2004  
Wyeth Holdings Corporation

William H. Calnan  
Assistant Secretary

07 FEB 2006

PABLO MENDEZ BARAJAS  
NOTARIO (E)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

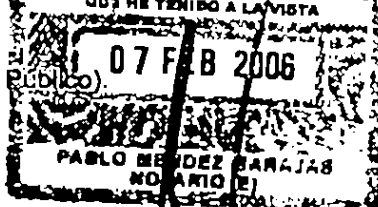
Estados Unidos de América  
Estado de New Jersey (ss  
Condado de Morris

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 los que ella  
versa son ciertos o verdaderos.

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



Royni  
Technologies S.A.  
Desarrollo de Software y Servicios

7

| Expediente No             |                            | No de Follo |
|---------------------------|----------------------------|-------------|
| Item                      | No de Unidades             |             |
| 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 |                            |             |

8

**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<br><b>AM101270</b> | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b> 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.<br><b>PCT/US2004/030515</b>            | Fecha de registro internacional (día/mes/año)<br><b>17/09/2004</b>                                                                                                       | Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año)<br><b>24/09/2003</b> |
| Solicitante<br><b>WYETH HOLDINGS CORPORATION</b>                   |                                                                                                                                                                          |                                                                 |

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 3 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 nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Recuadro No. 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 esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo sugirió esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

b. ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

Folio 8 Extracto 9 y 10 folios  
G

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/US2004/030515

| <b>A. CLASIFICACION DE MATERIA</b><br>IPC 7 C07D487/04 A61P35/00 A61P35/04 A61K31/519<br>//(C07D487/04, 249:00, 239:00)<br><br>Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. CAMPOS BUSCADOS</b><br>Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)<br><br>IPC 7 C07D A61P A61K<br><br>Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados<br><br>Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)<br><br>EPO-Interno, Dato WPI, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS, BIOSIS, EMBASE                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Categoría *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                                                                                               | Relevante a la reivindicación No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | WO 02/02563 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION; WYETH)<br>10 de Enero de 2002 (2002-01-10)<br>citado en la solicitud<br>página 23, línea 20 – página 24, línea 17;<br>reivindicaciones 17-21; ejemplos<br>180, 209, 28, 73, 74, 131, 134<br>--- | 1-124                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <input type="checkbox"/> se enumeran más documentos en la continuación de la casilla C. <input checked="" type="checkbox"/> En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>* Categorías especiales de documentos citados:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular<br><br>'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional<br><br>'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)<br><br>'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios<br><br>'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 sustentan la invención<br><br>'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<br><br>'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<br><br>'&' documento miembro de la misma familia de patentes |
| Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional<br><br>8 de Febrero de 2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                    | Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional<br><br>15/02/2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nombre y dirección del correo de ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk<br>Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax No. (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                    | Funcionario autorizado<br><br>Härtinger, S                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

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

**REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**  
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.  
**PCT/US2004/030515**

| Documento de patente<br>citado en el reporte de<br>búsqueda | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de<br>patentes | Fecha de<br>publicación |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| WO 0202563                                                  | A                    | 10-01-2002                              |                         |
|                                                             |                      | AU 7306201 A                            | 14-01-2002              |
|                                                             |                      | BG 107277 A                             | 30-01-2004              |
|                                                             |                      | BR 0112038 A                            | 01-04-2003              |
|                                                             |                      | CA 2413802 A1                           | 10-01-2002              |
|                                                             |                      | CZ 20024150 A3                          | 17-09-2003              |
|                                                             |                      | EP 1307200 A2                           | 07-05-2003              |
|                                                             |                      | HU 0300798 A2                           | 28-07-2003              |
|                                                             |                      | JP 2004502691 T                         | 29-01-2004              |
|                                                             |                      | NO 20026195 A                           | 27-02-2003              |
|                                                             |                      | NZ 523807 A                             | 24-09-2004              |
|                                                             |                      | PL 360027 A1                            | 06-09-2004              |
|                                                             |                      | SK 18412002 A3                          | 03-06-2003              |
|                                                             |                      | WO 0202563 A2                           | 10-01-2002              |
|                                                             |                      | US 2002068744 A1                        | 06-06-2002              |
|                                                             |                      | ZA 200300793 A                          | 20-07-2004              |

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:  
WYETH  
Patent Law Department  
Attn. Calnan, William H.  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940  
UNITED STATES OF AMERICA

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

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing  
(day/month/year) 15/02/2005

Applicant's or agent's reference  
AM101270

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.  
PCT/US2004/030515

International filing date  
(day/month/year) 17/09/2004

Applicant  
WYETH HOLDINGS CORPORATION

DOCKETED  
DUE DATE 4/15/05  
STAT DATE  
BY: 11/02/2005

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

**Filing of amendments and statement under Article 18:**

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

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

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

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

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

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.  
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

**4. Reminders**

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

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

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

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

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Josef Ullrich

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

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

## INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

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

### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

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

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

### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

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

### How?

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

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

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

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

### What documents must/ may accompany the amendments?

Letter (Section 286(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

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

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

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

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

**"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## PCT

14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                    |                                                                                                  |                                                         |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>AM101270  | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/US2004/030515 | International filing date (day/month/year)<br>17/09/2004                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>24/09/2003 |
| Applicant<br><br>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 sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

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

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

## 4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

## 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.

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61P35/00 A61P35/04 A61K31/519  
//(C07D487/04,249:00,239:00)

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61P A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, 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 02/02563 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION; WYETH)<br>10 January 2002 (2002-01-10)<br>cited in the application<br>page 23, line 20 - page 24, line 17;<br>claims 17-21; examples<br>180,209,28,73,74,131,134 | 1-124                 |



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.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 February 2005

Date of mailing of the international search report

15/02/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Härtinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

CT/US2004/030515

16

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 0202563                             | A                | 10-01-2002              |                  |
|                                        |                  | AU 7306201 A            | 14-01-2002       |
|                                        |                  | BG 107277 A             | 30-01-2004       |
|                                        |                  | BR 0112038 A            | 01-04-2003       |
|                                        |                  | CA 2413802 A1           | 10-01-2002       |
|                                        |                  | CZ 20024150 A3          | 17-09-2003       |
|                                        |                  | EP 1307200 A2           | 07-05-2003       |
|                                        |                  | HU 0300798 A2           | 28-07-2003       |
|                                        |                  | JP 2004502691 T         | 29-01-2004       |
|                                        |                  | NO 20026195 A           | 27-02-2003       |
|                                        |                  | NZ 523807 A             | 24-09-2004       |
|                                        |                  | PL 360027 A1            | 06-09-2004       |
|                                        |                  | SK 18412002 A3          | 03-06-2003       |
|                                        |                  | WO 0202563 A2           | 10-01-2002       |
|                                        |                  | US 2002068744 A1        | 06-06-2002       |
|                                        |                  | ZA 200300793 A          | 20-07-2004       |

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

7 de Abril de 2005 (07.04.2005)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2005/030775 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: C07D 487/04,  
A61P 35/00, 35/04, A61K 31/519 // (C07D 487/04, 249:00,  
239:00)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/030515

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

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:  
60/505,544 24 de Septiembre de 2003 (24.09.2003) US

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

(72) Inventores: e

(75) Inventor: (para los Estados Unidos de América  
únicamente): ZHANG, Nan [CN/US]; 214-10 64th Avenue,  
Bayside, NY 11364 (US). AYRAL-KALOUSTIAN,  
Semirama [US/US]; 484 Carrollwood Drive, Tarrytown, NY  
10591 (US). NGUYEN, Thai, Hiep [CA/US]; 4-53 Hartley  
Place, Fair Lawn, NJ 07410 (US). WU, Yanzhong [US/US];  
1580 Pelham Parkway South, Apt. 4K, Bronx, NY 10461 (US).  
TONG, Wei [CN/US]; 36 Lonergan Drive, Suffern, NY 10901  
(US).

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

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para  
cada clase de protección nacional disponible): 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) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para  
cada clase de la protección regional disponible): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

ZW), Euroasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
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), OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

**Declaración bajo la Regla 4.17:**

- Conforme al derecho del solicitante de solicitar y otorgarse una  
patente (Regla 4.17(ii)) 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  
Euroasiática (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).

- Conforme 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 Euroasiática (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).

**Publicada:**

- Con el 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 abreviaciones, consultar las "Guías  
y Notas sobre los Códigos y Abreviaciones" que aparecen al  
comienzo de cada publicación regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: "6-[(SUSTITUIDO)FENIL]TRIAZOLOPIRIMIDINAS COMO AGENTES ANTICANCER"

(57) Resumen: Esta invención se relaciona con algunos compuestos de 6-[(sustituido)fenil]triazolopirimidina o sales farmacéuticamente  
aceptables de los mismos y con composiciones que contienen estos compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en  
donde estos compuestos son agentes anti-cáncer útiles para el tratamiento de cáncer en mamíferos. Esta invención se relaciona además con  
un método para el tratamiento o inhibición del crecimiento de células de tumores cancerosos y las enfermedades asociadas en un mamífero y  
proporciona además un método para el tratamiento o prevención de tumores cancerosos que expresan múltiple resistencia a fármacos (MDR)  
o son resistentes debido a MDR, en un mamífero en necesidad del mismo, el método comprende administrar al mamífero una cantidad  
efectiva de estos compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención se refiere a un método para el  
tratamiento o inhibición del crecimiento de células de tumores cancerosos y las enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del  
mismo, mediante la promoción de la polimerización de microtúbulo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de los  
compuestos y las 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 2005/030775 A1

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 487/04,  
A61P 35/00, 35/04, A61K 31/519 // (C07D 487/04,  
249:00, 239:00)

(21) International Application Number:  
PCT/US2004/030515

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/505,544 24 September 2003 (24.09.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH  
HOLDINGS CORPORATION [US/US]; Five Giraldi  
Farm, 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, Semiramide [US/US]; 484 Car-  
rollwood Drive, Tarrytown, NY 10591 (US). NGUYEN,  
Thai, Hiep [CA/US]; 4-53 Hartley Place, Fair Lawn,  
NJ 07410 (US). WU, Yanzhong [US/US]; 1580 Pelham  
Parkway South, Apt. 4K, Bronx, NY 10461 (US). TONG,  
Wei [CN/US]; 36 Lonergan Drive, Suffern, NY 10901  
(US).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): 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) 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

[Continued on next page]

(54) Title: 6-[(SUBSTITUTED)PHENYL]TRIAZOLOPYRIMIDINES AS ANTICANCER AGENTS

(57) Abstract: This invention relates to certain 6-[(substituted)phenyl]triazolopyrimidine compounds or pharmaceutically accept-  
able salts thereof, and compositions containing said compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein said com-  
pounds 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 pharmaceutically  
acceptable salts thereof. 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.

WO 2005/030775 A1



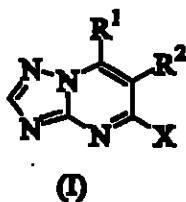
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "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**

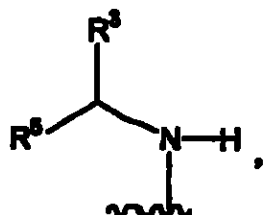
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



caracterizado porque:

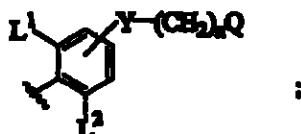
$R^1$  se selecciona de



y

$C_6-C_6$  cicloalquilo opcionalmente sustituido con  $R^8$

$R^2$  es un radical del grupo



$n$  es un entero de 2, 3 ó 4;

$X$  es Cl o Br;

$Y$  es O, S,  $CH_2$  o  $NR^4$ ;

$Q$  se selecciona de  $-NR^6R^7$  y  $-OH$ ;

$L^1$  y  $L^2$  son cada uno independientemente H, F, Cl, Br o  $CF_3$ ;

$R^3$  es  $CF_3$  o  $C_2F_5$ ;

$R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-$

C<sub>3</sub>;

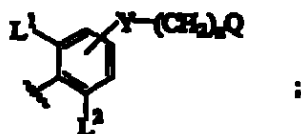
R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> cuando se toman opcionalmente juntos con el átomo de nitrógeno al que cada uno se enlaza forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y 0-1 átomos de oxígeno ó 0-1 átomos de azufre y se sustituyen opcionalmente con R<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>2</sup> es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque Y es O.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque n es 3.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque Q es -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R<sup>6</sup> es H y R<sup>7</sup> es H o metilo.

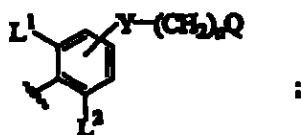
7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque L<sup>1</sup> es F y L<sup>2</sup> es H o F.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque X es Cl.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque  $R^3$  es  $CF_3$ .

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque  $R^5$  es H o metilo.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^2$  es  $R^2$  es un radical del grupo



$n = 3$ ;

X es Cl o Br;

Y es O;

$R^3$  es  $CF_3$ ;

Q es  $-NR^6R^7$ ;

$R^5$  es H o metilo;

$R^6$  y  $R^7$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_3$ ; o

$R^6$  y  $R^7$  cuando se toman opcionalmente juntos con el átomo de nitrógeno al que cada uno se enlaza forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y 0-1 átomos de oxígeno ó 0-1 átomos de azufre y se sustituyen opcionalmente con  $R^8$ ;

$R^8$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;

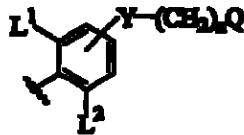
$L^1$  es F;

$L^2$  es H o F;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

$R^2$  es



$n$  es 3;

$X$  es Cl;

$Y$  es O;

$Q$  es  $-NR^6R^7$ ;

$R^6$  es metilo;

$R^7$  es H o metilo;

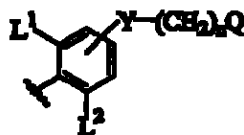
$L^1$  es F;

$L^2$  es F;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

$R^2$  es



$X$  es Cl;

$n$  es 3;

$Y$  es O;

$Q$  es  $-NR^6R^7$ ;

$R^3$  es  $CF_3$ ,

$R^5$  es H o metilo,

$R^6$  es metilo;

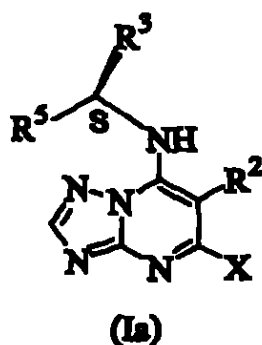
$R^7$  es H o metilo;

$L^1$  es F;

$L^2$  es F;

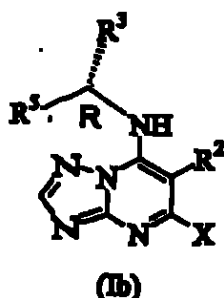
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque se representa por la fórmula (Ia)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque se representa por la fórmula (Ib)



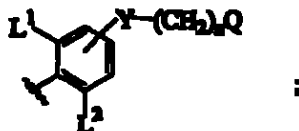
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque  $R^1$  es cicloalquilo  $C_6-C_8$  opcionalmente sustituido con  $R^8$  o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

$R^1$  es cicloalquilo  $C_6-C_8$ ;

$R^2$  es



$n$  es 3;

$X$  es Cl;

$Y$  es O;

$Q$  es  $-NR^6R^7$ ;

$R^6$  es metilo;

$R^7$  es H o metilo;

$L^1$  es F;

$L^2$  es F;

$Y$  es O;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-

(metilamino)propoxi]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-[4-(3-aminopropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(etilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-(4-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-2,6-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-

pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-[4-(3-azetidín-1-ilpropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[2-(metilamino)etoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

32. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[4-

(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-(4-{[3-(dimetilamino)propil]-tio}-2,6-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 2-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]etanol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 3-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 4-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-

trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]butan-1-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es  $N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^1, N^3, N^3$ -trimetilpropan-1,3-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es  $N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^3, N^3$ -dimetilpropan-1,3-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es  $N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^2, N^2$ -dimetiletan-1,2-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-bromo-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}-N-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

44. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-

2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

46. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{3-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]-N,N-dimetilpropan-1-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]-N-metilpropan-1-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-

(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

51. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

52. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste:

5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

6-[4-(3-aminopropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[3-(etilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-(4-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-2,6-difluorofenil)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-

ilpropoxi) fenil] -N- [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-7-amina,  
5-cloro-6- [2,6-difluoro-4- (3-piperidin-1-ilpropoxi) fenil] -N- [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-7-amina,  
5-cloro-6- [2,6-difluoro-4- (3-morfolin-4-ilpropoxi) fenil] -N- [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-7-amina,  
6- [4- (3-azetidin-1-ilpropoxi) -2,6-difluorofenil] -5-cloro-N- [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-7-amina,  
5-cloro-6- {4- [3- (dimetilamino) propoxi] -2-fluorofenil} -N- [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-7-amina,  
5-cloro-6- {2,6-difluoro-4- [2- (metilamino) etoxi] fenil} -N- [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-7-amina,  
5-cloro-6- {4- [4- (dimetilamino) butoxi] -2,6-difluorofenil} -N- [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-7-amina,  
5-cloro-6- {4- [2- (dimetilamino) etoxi] -2,6-difluorofenil} -N- [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-7-amina,  
5-cloro-6- [2,6-difluoro-4- (2-morfolin-4-iletoxi) fenil] -N- [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-7-amina,  
5-cloro-6- (4- { [3- (dimetilamino) propil] tio} -2,6-difluorofenil) -N- [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidin-7-amina,  
2- [4- (5-cloro-7- { [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-

metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]etanol,

3-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol,

4-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]butan-1-ol,

N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-trimetilpropan-1,3-diamina,

N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilpropan-1,3-diamina,

N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletan-1,2-diamina,

5-bromo-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

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

difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina; y

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-etiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

53. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

54. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-[4-(3-aminopropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

56. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

57. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(etilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

58. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-(4-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-2,6-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

59. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

61. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

62. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-[4-(3-azetidin-1-ilpropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

63. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

64. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[2-(metilamino)etoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

66. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

67. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

68. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-(4-{[3-(dimetilamino)propil]tio}-2,6-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

69. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 2-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]etanol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

70. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 3-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

71. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 4-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]butan-1-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

72. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es  $N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^1, N^3, N^3$ -trimetilpropan-1,3-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

73. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es  $N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^3, N^3$ -dimetilpropan-1,3-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

74. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es  $N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^2, N^2$ -dimetiletan-1,2-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

75. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-bromo-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

76. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

77. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

78. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

79. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{3-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

80. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

81. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

82. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

83. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es cloruro ácido de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

84. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

85. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es sal de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

86. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es cloruro ácido de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

87. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

88. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es sal de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

89. El compuesto de conformidad con la reivindicación 84, caracterizado porque es el dihidrato.

90. El compuesto de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque es el dihidrato.

91. El compuesto de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado porque es el dihidrato.

92 El compuesto de conformidad con la reivindicación 88, caracterizado porque es el dihidrato.

93. El compuesto, caracterizado porque es la sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

94. El compuesto, caracterizado porque es la sal de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

95. El compuesto, caracterizado porque es cloruro ácido de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

96. El compuesto, caracterizado porque es la sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina dihidratada.

97. El compuesto, caracterizado porque es la sal de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina dihidratada.

98. Un polimorfo de un compuesto de conformidad con la reivindicación 93, caracterizado porque tiene la difracción de rayos X (XRD), valores en grados del ángulo 2-teta como se establece en la Tabla 20.

99. Un polimorfo de un compuesto de conformidad con la reivindicación 94, caracterizado porque tiene la difracción de rayos X (XRD), valores en grados del ángulo 2-teta como se establece en la Tabla 20.

100. Un polimorfo de un compuesto de conformidad con la reivindicación 96, caracterizado porque tiene la difracción de rayos X (XRD), valores en grados del ángulo 2-teta como se establece en la Tabla 20.

101. Un polimorfo de un compuesto de conformidad con la reivindicación 97, caracterizado porque tiene la difracción de rayos X (XRD), valores en grados del ángulo 2-teta como se establece en la Tabla 20.

102. Un método de tratamiento o inhibición del crecimiento de células de tumores cancerosos y las enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo, caracterizado porque es mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 101 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

103. Un método para promover la polimerización de tubulina 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) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 101 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

104. Un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina, caracterizado porque comprende poner en contacto el sistema con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 101 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

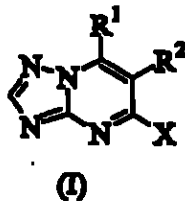
105. Un método para el tratamiento o prevención de tumores que expresan múltiple resistencia a fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo, caracterizado porque el método comprende administrar |al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 101 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

106. Un método para el tratamiento, inhibición del crecimiento de, o erradicación de un tumor en un mamífero en necesidad del mismo, caracterizado porque el tumor es resistente a por lo menos un agente quimioterapéutico, el método comprende proporcionar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 101 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

107. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 101 o una sal farmacéuticamente

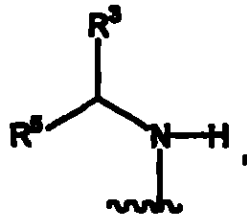
aceptable del mismo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

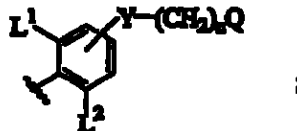


caracterizado porque:

$R^1$  es



$R^2$  es un radical



$n$  es un entero de 2, 3 ó 4;

$X$  es Cl o Br;

$Y$  es O, S o  $NR^4$ ;

$Q$  se selecciona de  $-NR^6R^7$  y  $-OH$ ;

$L^1$  y  $L^2$  son cada uno independientemente H, F, Cl, Br o  $CF_3$ ;

$R^3$  es  $CF_3$  o  $C_2F_5$ ;

$R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_3$ ;

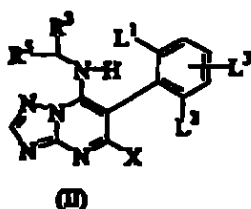
$R^6$  y  $R^7$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_3$ ; o

$R^6$  y  $R^7$  opcionalmente cuando se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que cada uno se enlaza forman un anillo

heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno y 0-1 átomos de oxígeno o 0-1 átomos de azufre y opcionalmente sustituido con  $R^6$ ;

$R^6$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



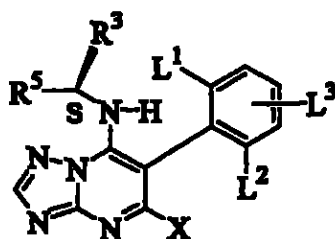
en donde  $L^3$  es un grupo saliente con un compuesto de la fórmula  $HY-(CH_2)_nQ$  en presencia de una base fuerte opcionalmente en presencia de un solvente aprótico para dar un compuesto de la fórmula (I) y si se desea, aislar como una sal farmacéuticamente aceptable.

109. Un proceso de conformidad con la reivindicación 108, caracterizado porque el grupo saliente  $L^3$  es F e Y es O.

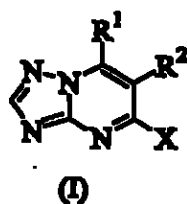
110. Un proceso de conformidad con la reivindicación 108 ó 109, caracterizado porque la base fuerte se selecciona de un hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro de metal alcalino.

111. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 108 a 110, caracterizado porque el solvente aprótico se selecciona de sulfóxido de dimetilo y dimetilformamida.

112. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 108 a 111, caracterizado porque la fórmula (II) se representa por la fórmula:

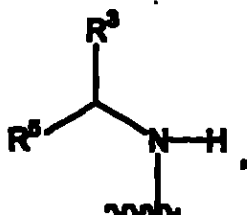


113. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I):

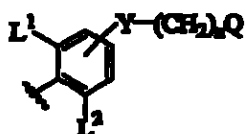


caracterizado porque:

$R^1$  es



$R^2$  es un radical del grupo



$n$  es un entero de 2, 3 ó 4;

$X$  es Cl o Br;

$Y$  es  $CH_2$ ;

$Q$  es  $-NR^6R^7$ ;

$L^1$  y  $L^2$  son cada uno independientemente H, F, Cl, Br o  $CF_3$ ;

$R^3$  es  $CF_3$  o  $C_2F_5$ ;

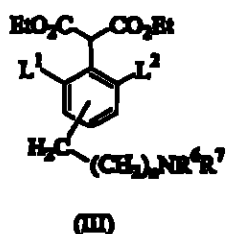
$R^5$  es H o alquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^6$  y  $R^7$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_3$ ; o

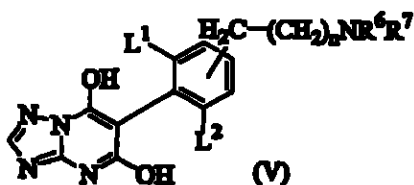
$R^6$  y  $R^7$  opcionalmente cuando se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que cada uno se enlaza forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno y 0-1 átomos de oxígeno o 0-1 átomos de azufre y opcionalmente sustituido con  $R^8$ ;

$R^8$  es alquilo  $C_1-C_3$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

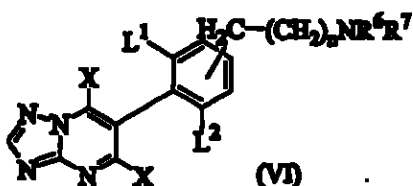
a) hacer reaccionar el diéster (III)



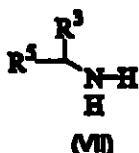
con 2-amino-1,3,4-triazol en presencia de una base para proporcionar un compuesto (V) de la fórmula:



b) halogenar el compuesto (V) con  $POX_3$  para proporcionar el compuesto 5,7-dihalo (VI):



c) hacer reaccionar el compuesto 5,7-dihalo (VI) con amina (VII):

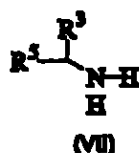


en presencia de una base en un solvente aprótico para proporcionar el compuesto correspondiente de la fórmula (I), en donde Y es  $-\text{CH}_2-$  y, si se desea, aislar como una sal farmacéuticamente aceptable.

114. Un proceso de conformidad con la reivindicación 113, caracterizado porque la base es N,N-diisopropiletilamina.

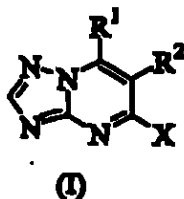
115. Un proceso de conformidad con la reivindicación 113 ó 114, caracterizado porque el solvente aprótico se selecciona de sulfóxido de dimetilo y dimetilformamida.

116. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 113 a 115, caracterizado porque la amina (VII):



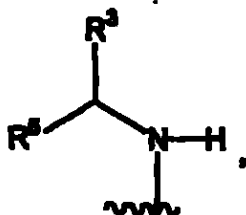
tiene la configuración (S).

117. Un proceso para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I):

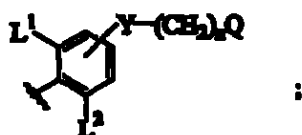


caracterizado porque:

$\text{R}^1$  es



$R^2$  es un radical:



$n$  es un entero 3;

$X$  es  $Cl$ ;

$Y$  es  $O$ ;

$Q$  es  $-NR^6R^7$ ;

$L^1$  y  $L^2$  son cada uno  $F$ ;

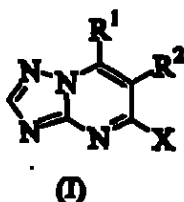
$R^3$  es  $CF_3$ ;

$R^5$  es  $CH_3$ ;

$R^6$  es  $H$ ;

$R^7$  es  $CH_3$ ;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I):



en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X$  se definen anteriormente con un ácido que forma una sal farmacéuticamente aceptable opcionalmente en presencia de una base fuerte en un solvente, para dar una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula (I).

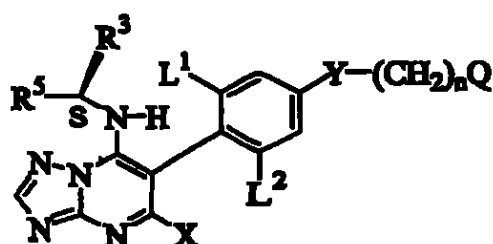
118. Un proceso de conformidad con la reivindicación 117, caracterizado porque el solvente es agua, metanol, etanol o isopropanol o combinaciones de los mismos.

119. Un proceso de conformidad con la reivindicación 117, caracterizado porque el solvente es agua.

120. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 117 a 119, caracterizado porque la base fuerte se selecciona de un hidróxido de metal alcalino y carbonato de metal alcalino.

121. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 117 a 120, caracterizado porque el ácido que forma la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de ácido fumárico y ácido succínico.

122. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 117 a 121, caracterizado porque la fórmula (I) se representa por la fórmula:



123. El proceso de conformidad con la reivindicación 122, caracterizado porque se produce la sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

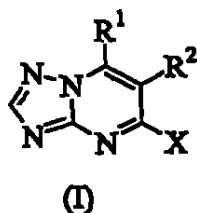
124. El proceso de conformidad con la reivindicación 122, caracterizado porque se produce la sal de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

51

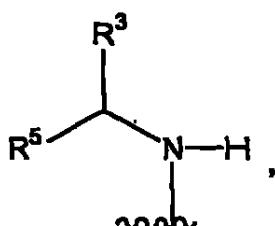
**WHAT IS CLAIMED IS:**

1. A compound of Formula (I):

5



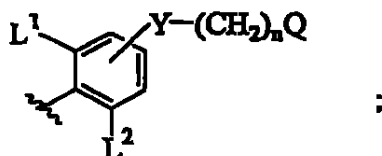
wherein:

R<sup>1</sup> is selected from

and

C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl optionally substituted with R<sup>8</sup>;

- 10 R
- <sup>2</sup>
- is a moiety of the group



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

X is Cl or Br;

- 15 Y is O, S, CH
- <sub>2</sub>
- or NR
- <sup>4</sup>
- ;

Q is selected from -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> and -OH;L<sup>1</sup> and L<sup>2</sup> are each independently H, F, Cl, Br, or CF<sub>3</sub>;R<sup>3</sup> is CF<sub>3</sub> or C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>;R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently H or C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl;

- 20 R
- <sup>6</sup>
- and R
- <sup>7</sup>
- are each independently H or C
- <sub>1</sub>
- C
- <sub>3</sub>
- alkyl; or

53

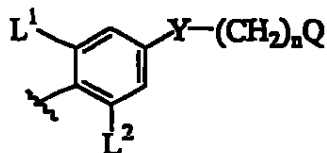
52

$R^6$  and  $R^7$  when optionally taken together with the nitrogen atom to which each is attached form a 4 to 6 membered saturated heterocyclic ring with 1-2 nitrogen atoms and 0-1 oxygen atoms or 0-1 sulfur atoms, and optionally substituted with  $R^8$ ;

$R^8$  is  $C_1$ - $C_3$  alkyl;

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein  $R^2$  is



10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein Y is O.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein n is 3.

15

5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein Q is  $-NR^6R^7$ .

6. A compound according to claim 5 wherein  $R^6$  is H and  $R^7$  is H or methyl.

20 7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein  $L^1$  is F and  $L^2$  is H or F.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein X is Cl.

25 9. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein  $R^3$  is  $CF_3$ .

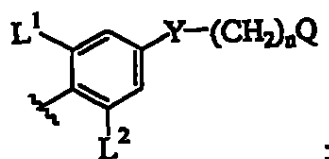
10. A compound according to any one of claims 1 to 9 wherein  $R^5$  is H or methyl.

30 11. A compound according to claim 1 wherein

84

53

R<sup>2</sup> is



n = 3;

X is Cl or Br;

5 Y is O;

R<sup>3</sup> is CF<sub>3</sub>;

Q is -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>5</sup> is H or methyl;

R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> each independently H or C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; or

10 R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> when optionally taken together with the nitrogen atom to which each is attached form a 4 to 6 membered saturated heterocyclic ring with 1-2 nitrogen atoms and 0-1 oxygen atoms or 0-1 sulfur atoms, and optionally substituted with R<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl;

L<sup>1</sup> is F;

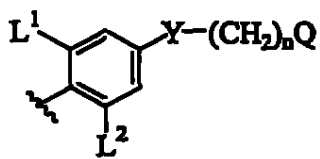
15 L<sup>2</sup> is H or F;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A compound according to claim 1, wherein:

20

R<sup>2</sup> is



n is 3;

X is Cl;

25 Y is O;

Q is -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> is methyl;

R<sup>7</sup> is H or methyl;

58

SA

L<sup>1</sup> is F;

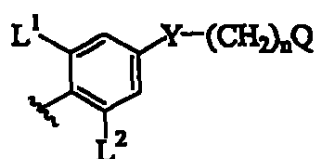
L<sup>2</sup> is F;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

13. The compound according to claim 1, wherein

R<sup>2</sup> is



10

X is Cl;

n is 3;

Y is O;

Q is -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

15 R<sup>3</sup> is CF<sub>3</sub>,

R<sup>5</sup> is H or methyl,

R<sup>6</sup> is methyl;

R<sup>7</sup> is H or methyl;

L<sup>1</sup> is F;

20 L<sup>2</sup> is F;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

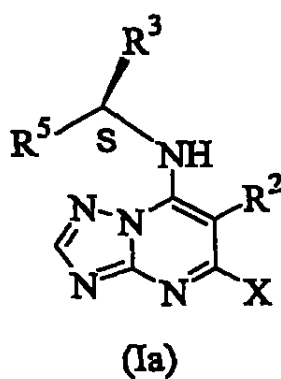
25

30

SC

SS

14. A compound according to any one of claims 1 to 13, represented by formula (Ia)

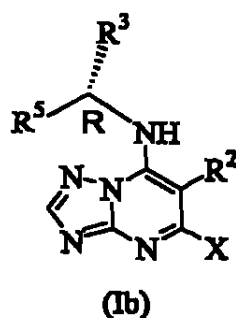


5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A compound according to any one of claims 1 to 13, represented by formula (Ib)

10



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

16. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R<sup>1</sup> is C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl optionally substituted with R<sup>8</sup> or pharmaceutically acceptable salts thereof.

17. A compound according to claim 1 wherein:

20

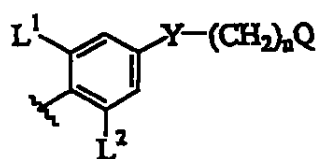
~~~~~

87

56

$R^1$  is  $C_6-C_8$  cycloalkyl;

$R^2$  is



$n$  is 3;

5  $X$  is Cl;

$Y$  is O;

$Q$  is  $-NR^6R^7$ ;

$R^6$  is methyl;

$R^7$  is H or methyl;

10  $L^1$  is F;

$L^2$  is F;

$Y$  is O;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

18. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

19. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

20. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-(2,2,2-trifluoroethyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

21. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-(2,2,2-trifluoroethyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

58

57

22. The compound according to claim 1, 6-[4-(3-aminopropoxy)-2,6-difluorophenyl]-5-chloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5 23. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 24. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[4-[3-(ethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 25. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[4-[3-[ethyl(methyl)amino]propoxy]-2,6-difluorophenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 26. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25 27. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 28. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morpholin-4-ylpropoxy)phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
29. The compound according to claim 1, 6-[4-(3-azetidin-1-ylpropoxy)-2,6-difluorophenyl]-5-chloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

59

56

30. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-fluorophenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5
31. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[2-(methylamino)ethoxy]phenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- 10
32. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[4-(dimethylamino)butoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15
33. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20
34. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25
35. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[[3-(dimethylamino)propyl]-thio]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30
36. The compound according to claim 1, 2-{4-(5-chloro-7-[[1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenoxy}ethanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
37. The compound according to claim 1, 3-{4-(5-chloro-7-[[1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenoxy}propan-1-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

60

59

38. The compound according to claim 1, 4-[4-(5-chloro-7-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenoxy]butan-1-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 39. The compound according to claim 1, N<sup>1</sup>-[4-(5-chloro-7-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenyl]-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-trimethylpropane-1,3-diamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 40. The compound according to claim 1, N<sup>1</sup>-[4-(5-chloro-7-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenyl]-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimethylpropane-1,3-diamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 41. The compound according to claim 1, N<sup>1</sup>-[4-(5-chloro-7-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenyl]-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimethylethane-1,2-diamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 42. The compound according to claim 1, 5-bromo-6-[4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

43. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[4-[4-(dimethylamino)butyl]-2,6-difluorophenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 44. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[3-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2,6-difluorophenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 45. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[3-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

61

60

46. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{3-[4-(dimethylamino)butoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5 47. The compound according to claim 1, 3-[4-(5-chloro-7-cycloheptyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenoxy]propan-1-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 48. The compound according to claim 1, 3-[4-(5-chloro-7-cycloheptyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenoxy]-N,N-dimethylpropan-1-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 49. The compound according to claim 1, 3-[4-(5-chloro-7-cycloheptyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenoxy]-N-methylpropan-1-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 50. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25 51. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(2,2,2-trifluoro-1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
52. A compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof selected from the group:
- 30 5-chloro-6-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,
- 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,

62

6-[4-(3-aminopropoxy)-2,6-difluorophenyl]-5-chloro-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,

- 5 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]phenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,

5-chloro-6-{4-[3-(ethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,

10

5-chloro-6-{4-[3-[ethyl(methyl)amino]propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,

- 15 5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)phenyl]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,

5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)phenyl]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,

- 20 5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morpholin-4-ylpropoxy)phenyl]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,

6-[4-(3-azetidin-1-ylpropoxy)-2,6-difluorophenyl]-5-chloro-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,

25

5-chloro-6-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-fluorophenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,

- 30 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[2-(methylamino)ethoxy]phenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,

5-chloro-6-{4-[4-(dimethylamino)butoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,

62

- 5-chloro-6-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,
- 5 5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,
- 5-chloro-6-{4-[[3-(dimethylamino)propyl]thio]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,
- 10 2-[4-(5-chloro-7-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenoxy]ethanol,
- 3-[4-(5-chloro-7-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenoxy]propan-1-ol,
- 15 4-[4-(5-chloro-7-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenoxy]butan-1-ol,
- 20 N<sup>1</sup>-[4-(5-chloro-7-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenyl]-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-trimethylpropane-1,3-diamine,
- N<sup>1</sup>-[4-(5-chloro-7-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenyl]-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimethylpropane-1,3-diamine,
- 25 N<sup>1</sup>-[4-(5-chloro-7-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenyl]-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimethylethane-1,2-diamine,
- 5-bromo-6-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,
- 30 5-chloro-6-{4-[4-(dimethylamino)butyl]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine,

64

63

5-chloro-6-{3-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine,

- 5 5-chloro-6-{3-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine,

5-chloro-6-{3-[4-(dimethylamino)butoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine; and

10

5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-ethylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine.

53. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-  
15 2,6-difluorophenyl}-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

54. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-  
(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-  
20 methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

55. The compound according to claim 1, 6-{4-[3-aminopropoxy]-2,6-difluorophenyl}-  
5-chloro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine  
25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

56. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(4-  
methylpiperazin-1-yl)propoxy]phenyl}-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-  
methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable  
30 salt thereof.

65

64

57. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[3-(ethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5 58. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[3-[ethyl(methyl)amino]propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 59. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 60. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 61. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morpholin-4-ylpropoxy)phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25 62. The compound according to claim 1, 6-[4-(3-azetidin-1-ylpropoxy)-2,6-difluorophenyl]-5-chloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 63. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2-fluorophenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
64. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-[2-(methylamino)ethoxy]phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

CG

65

65. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[4-(dimethylamino)butoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5 66. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 67. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 68. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[[3-(dimethylamino)propyl]thio]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 69. The compound according to claim 1, 2-[4-(5-chloro-7-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenoxy]ethanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25 70. The compound according to claim 1, 3-[4-(5-chloro-7-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenoxy]propan-1-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
71. The compound according to claim 1, 4-[4-(5-chloro-7-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenoxy]butan-1-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 72. The compound according to claim 1, N<sup>1</sup>-[4-(5-chloro-7-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenyl]-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-trimethylpropane-1,3-diamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11/20/2004 10:00:00 AM

68

73. The compound according to claim 1, N<sup>1</sup>-[4-(5-chloro-7-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenyl]-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimethylpropane-1,3-diamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 74. The compound according to claim 1, N<sup>1</sup>-[4-(5-chloro-7-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-3,5-difluorophenyl]-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimethylethane-1,2-diamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

75. The compound according to claim 1, 5-bromo-6-[4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-  
10 a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

76. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[4-[4-(dimethylamino)butyl]-2,6-difluorophenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-  
15 a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

77. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[3-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2,6-difluorophenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-  
20 a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

78. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[3-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 79. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[3-[4-(dimethylamino)butoxy]-2,6-difluorophenyl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

80. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-[2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]-  
30 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

67

81. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]-2,6-difluorophenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5 82. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 83. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine hydrogen chloride.
- 15 84. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine succinate salt.
- 20 85. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine fumarate salt.
- 25 86. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine hydrogen chloride.
- 30 87. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine succinate salt.
88. The compound according to claim 1, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine fumarate salt.

69

68

89. The compound according to claim 84 which is the dihydrate.
90. The compound according to claim 85 which is the dihydrate.
- 5 91. The compound according to claim 87 which is the dihydrate.
92. The compound according to claim 88 which is the dihydrate.
93. The compound 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-  
10 [(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine succinate  
salt.
94. The compound 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-  
15 [(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine fumarate  
salt.
95. The compound 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-  
[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine hydrogen  
chloride.
- 20 96. The compound 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-  
N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine succinate  
salt dihydrate.
- 25 97. The compound, 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-  
N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine fumarate  
salt dihydrate.
98. A polymorph of a compound according to claim 93 having the X Ray  
30 diffraction (XRD), 2-theta angle degree values as set forth in Table 20.
99. A polymorph of a compound according to claim 94 having the X Ray  
diffraction (XRD), 2-theta angle degree values as set forth in Table 20.

70

69

100. A polymorph of a compound according to claim 96 having the X Ray diffraction (XRD), 2- theta angle degree values as set forth in Table 20.
- 5 101. A polymorph of a compound according to claim 97 having the X Ray diffraction (XRD), 2-theta angle degree values as set forth in Table 20.
102. A method of treating or inhibiting the growth of cancerous tumor cells and associated diseases in a mammal in need thereof by administering an effective amount of a compound of Formula (I) as defined in any one of claims 1 to 101 or a  
10 pharmaceutically acceptable salt thereof.
103. A method of promoting tubulin polymerization in a tubulin containing system which comprises contacting said tubulin containing system with an effective amount  
15 of a compound of Formula (I) as defined in any one of claims 1 to 101 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
104. A method of stabilizing microtubules in a tubulin containing system which comprises contacting said tubulin containing system with an effective amount of a  
20 compound of Formula (I) as defined in any one of claims 1 to 101 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
105. 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  
25 which method comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of Formula (I) as defined in any one of claims 1 to 101 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
106. A method of treating, inhibiting the growth of, or eradicating a tumor in a  
30 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 (I) as defined in any one of claims 1 to 101 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

.....

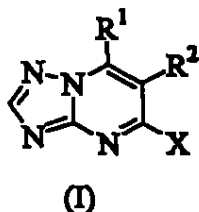
71

70

107. A pharmaceutical composition which comprises a compound of any one of claims 1 to 101 or a pharmaceutically acceptable salt thereof together with a pharmaceutically acceptable carrier.

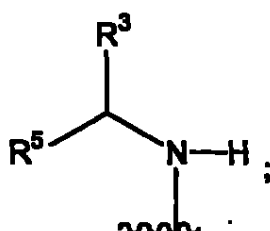
5

108. A process for the preparation of a compound of Formula (I)

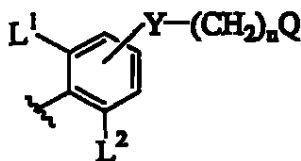


wherein:

10 R<sup>1</sup> is



R<sup>2</sup> is a moiety



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

X is Cl or Br;

Y is O, S, or NR<sup>4</sup>;

Q is selected from -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> and -OH;

L<sup>1</sup> and L<sup>2</sup> are each independently H, F, Cl, Br or CF<sub>3</sub>;

20 R<sup>3</sup> is CF<sub>3</sub> or C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>;

124  
 125  
 126  
 127  
 128  
 129  
 130  
 131  
 132  
 133  
 134  
 135  
 136  
 137  
 138  
 139  
 140  
 141  
 142  
 143  
 144  
 145  
 146  
 147  
 148  
 149  
 150  
 151  
 152  
 153  
 154  
 155  
 156  
 157  
 158  
 159  
 160  
 161  
 162  
 163  
 164  
 165  
 166  
 167  
 168  
 169  
 170  
 171  
 172  
 173  
 174  
 175  
 176  
 177  
 178  
 179  
 180  
 181  
 182  
 183  
 184  
 185  
 186  
 187  
 188  
 189  
 190  
 191  
 192  
 193  
 194  
 195  
 196  
 197  
 198  
 199  
 200

72

71

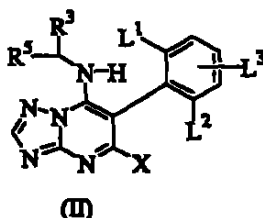
$R^4$  and  $R^5$  are each independently H or  $C_1-C_3$  alkyl;  
 $R^6$  and  $R^7$  are each independently H or  $C_1-C_3$  alkyl; or

$R^6$  and  $R^7$  when optionally taken together with the nitrogen atom to which each is  
 5 attached form a 4 to 6 membered saturated heterocyclic ring with 1-2 nitrogen atoms  
 and 0-1 oxygen atoms or 0-1 sulfur atoms, and optionally substituted with  $R^8$ ;

$R^8$  is  $C_1-C_3$  alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,  
 comprising reacting a compound of formula (II)

10



where  $L^3$  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) and if desired isolating as a pharmaceutically acceptable  
 15 salt.

109. A process according to claim 108 wherein the leaving group  $L^3$  is F and Y is O.

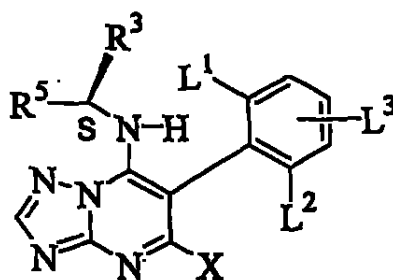
110. A process according to claim 108 or 109 wherein the strong base is selected  
 20 from an alkali metal hydroxide, alkali metal carbonate and alkali metal hydride.

111. A process according to any one of claims 108 to 110 wherein the aprotic  
 solvent is selected from dimethylsulfoxide and dimethylformamide.

25 112. A process according to any one of claims 108 to 111 wherein formula (II) is  
 represented by the formula

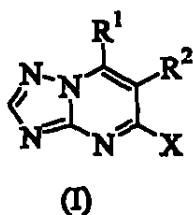
73

72



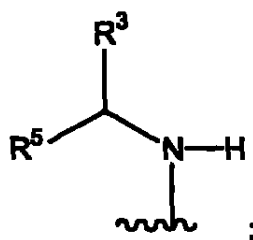
113. A process for the preparation of a compound of Formula (I)

5

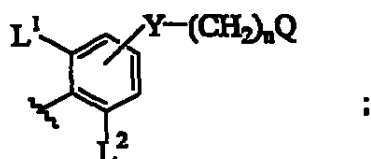


wherein:

R<sup>1</sup> is



10 R<sup>2</sup> is a moiety of the group



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

X is Cl or Br;

Y is CH<sub>2</sub>;

15 Q is -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

L<sup>1</sup> and L<sup>2</sup> are each independently H, F, Cl, Br or CF<sub>3</sub>;

74

73

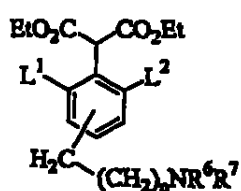
$R^3$  is  $CF_3$  or  $C_2F_5$ ;

$R^6$  is H or  $C_1-C_3$  alkyl;

$R^6$  and  $R^7$  are each independently H or  $C_1-C_3$  alkyl; or

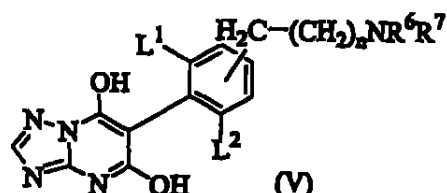
- 5  $R^6$  and  $R^7$  when optionally taken together with the nitrogen atom to which each is attached form a 4 to 6 membered saturated heterocyclic ring with 1-2 nitrogen atoms and 0-1 oxygen atoms or 0-1 sulfur atoms, and optionally substituted with  $R^8$ ;
- $R^8$  is  $C_1-C_3$  alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising the steps of:

- 10 a) reacting diester (III)



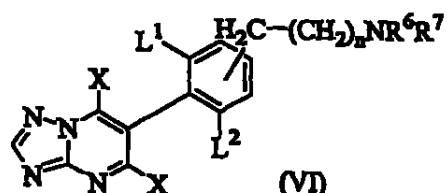
(III)

with 2-amino-1,3,4-triazole in the presence of base to afford a compound (V) of the formula



(V)

- b) halogenating compound (V) with  $POX_3$  to afford 5,7-dihalo compound (VI)

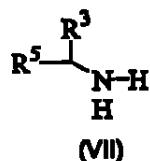


(VI)

- 20 c) reacting the 5,7-dihalo compound (VI) with amine (VII)

75

74



in the presence of base in an aprotic solvent to afford a corresponding compound of Formula (I) where Y is -CH<sub>2</sub>-, and if desired isolating as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

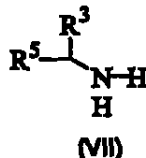
5

114. A process according to claim 113 wherein the base is N,N-diisopropylethylamine.

115. A process according to claim 113 or 114 wherein the aprotic solvent is selected from dimethylsulfoxide and dimethylformamide.

10

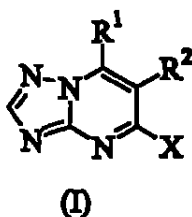
116. A process according to any one of claims 113 to 115 wherein the amine (VII)



has the (S) configuration.

15

117. A process for the preparation of a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I)

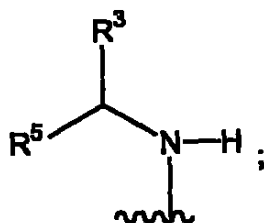


wherein:

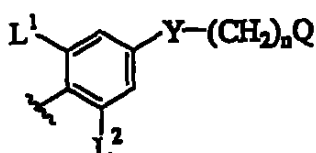
R<sup>1</sup> is

76

75



$R^2$  is a moiety



$n$  is an integer 3;

5  $X$  is Cl;

$Y$  is O;

$Q$  is  $-NR^6R^7$ ;

$L^1$  and  $L^2$  are each F;

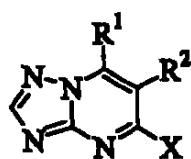
$R^3$  is  $CF_3$ ;

10  $R^5$  is  $CH_3$ ;

$R^6$  is H;

$R^7$  is  $CH_3$ ;

comprising reacting a compound of Formula (I)



(I)

15 where  $R^1$ ,  $R^2$  and  $X$  are hereinbefore defined with a pharmaceutically acceptable salt forming acid optionally in the presence of an strong base in a solvent to give a pharmaceutically acceptable salt of Formula (I).

118. A process according to claim 117 wherein the solvent is water, methanol, ethanol or isopropanol or combinations thereof.

20

119. A process according to claim 117 wherein the solvent is water.

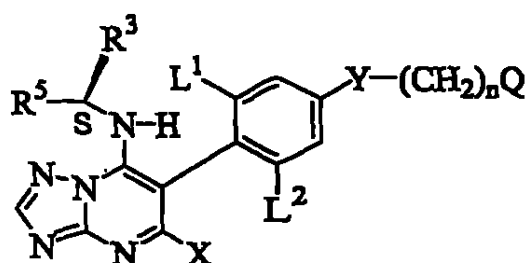
77

76

120. A process according to any one of claims 117 to 119 wherein the strong base is selected from an alkali metal hydroxide and alkali metal carbonate

5 121. A process according to any one of claims 117 to 120 wherein the pharmaceutically acceptable salt forming acid is selected from fumaric acid and succinic acid.

10 122. A process according to any one of claims 117 to 121 wherein Formula (I) is represented by the formula



15

123. The process according to claim 122, wherein 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine succinate salt is produced.

20

124. The process according to claim 122, wherein 5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine fumarate salt is produced.

25

78

# TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

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/220 (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/US2004/030515

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  
C07D487/04, A61P35/00, A61P35/04, A61K31/519

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:  
Oficina de Patentes Europea  
D-80298 Munich  
Tel. No. +49-89 2399 0 Tx. 523656 epmu d  
Fax No. +49 89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado  
Härtinger, S.  
Teléfono No. +49 89 2399-8289

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:

79

**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. 102-106

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 102-106 con relación a IA 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.        son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ 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.

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

1. Declaración

|                               |                                     |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| Novedad (N)                   | Sí: Reivindicaciones 1-124          |
|                               | No: Reivindicaciones                |
| Nivel inventivo (IS)          | Sí: Reivindicaciones 1-124          |
|                               | No: Reivindicaciones                |
| Aplicabilidad industrial (IA) | Sí: Reivindicaciones 1-101, 107-124 |
|                               | No: Reivindicaciones                |

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

**Re Item III.**

1. Las reivindicaciones 102-106 se relacionan con el asunto relacionado considerado por esta Autoridad que se cubrirá por las condiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no se formulará una opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del asunto relacionado de estas reivindicaciones (Art. 34(4)(a)(i) del PCT).

**Re Item V.**

1. La solicitud de patente internacional D1 = WO-A-02 02563 se refiere en este comunicado como la técnica anterior relevante, debido a que describe los compuestos estructuralmente relacionados, que comparten la actividad anticáncer con los presentes compuestos (I).  
Se han descrito otros compuestos en la técnica anterior, que puede ser estructuralmente más cercanos, pero tienen un uso técnico distinto. Esta técnica se ha reconocido en la presente descripción en la página 4 y no se describirá en la presente a continuación, ya que ninguno de los documentos parece que describe un radical "Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q" en combinación con el presente grupo R1.
2. La presente clase de compuestos de triazolopirimidina "Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q" sustituidos representa una selección de los compuestos más preferidos definidos en las páginas 23-24 de D1. Como en la técnica anterior, el anillo de benceno opcional sustituido del residuo R2 no se ha definido como un sustituyente hidroxí o amino "Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q", y este significado no llega a ser obvio para la persona experimentada que lee este documento, la selección se considera nueva y no obvia. En consecuencia, la persona experimentada no sería motivada a explorar la enseñanza de D1 en la porción seleccionada de la superposición. Como los datos en las Tablas 1-19 demuestran la utilidad de la presente clase de compuesto para tratar el cáncer, el problema de proporcionar agentes anticáncer adicionales parece que se resolverá de una manera no obvia. El presente asunto reivindicado, que siempre se refiere a los presentes compuestos (I), por lo tanto, se considera que ha satisfecho los requerimientos del Art. 33 del PCT.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

82

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/US2004/030515

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  
C07D487/04, A61P35/00, A61P35/04, A61K31/519

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.

|                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Name and mailing address of the ISA:</p>  <p>European Patent Office<br/>D-80298 Munich<br/>Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 sprmu d<br/>Fax: +49 89 2369 - 4465</p> | <p>Authorized Officer</p> <p>Härtinger, S</p> <p>Telephone No. +49 89 2369-8289</p>  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

84

43

---

**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:

85

**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. 102-106

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 102-106 with respect to IA relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

**see separate sheet**

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

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

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

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

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

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

☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2004/030515

**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 | 1-124          |
|                               | No: Claims  |                |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-124          |
|                               | No: Claims  |                |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-101,107-1024 |
|                               | No: Claims  |                |

**2. Citations and explanations**

**see separate sheet**

**Re Item III.**

- 1 Claims 102-106 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(I) PCT).

**Re Item V.**

- 1 The international patent application D1 = WO-A-02 02563 is referred to in this communication as relevant prior art, because it discloses structurally related compounds, which share the anticancer activity with the present compounds (I).

Other compounds have been described in the prior art, which might be structurally closer, but have a distinct technical use. This prior art has been acknowledged in the present description on page 4 and will not be discussed herein below, as none of the documents appears to disclose a moiety "-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q" in combination with present group R1.

- 2 The present class of "-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q" substituted triazolopyrimidine compounds represents a selection of the most preferred compounds defined on pages 23-24 of D1. As in the prior art, the optional substituted benzene ring of the residue R2 has not been defined as a hydroxy or amino substituent "-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q", and no such meaning becomes obvious to the skilled person reading this document, the selection is considered novel and not obvious. Consequently, the skilled person would not be motivated to explore the teaching of D1 in the selected portion of the overlap. As the test data in Tables 1-19 demonstrate the utility of the present compound class to treat cancer, the problem of providing further anticancer agents appears to be solved in a not obvious manner. The presently claimed matter, which always refers to the present compounds (I), is therefore considered to have met the requirements of Art. 33 PCT.

## **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.

48

**6 - [(SUSTITUIDO)FENIL]TRIAZ LOPIRIMIDINAS COMO AGENTES  
ANTICANCER**

**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

Esta invención se relaciona con algunos compuestos de 6-[(sustituido)fenil]triazolopirimidina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y con composiciones que contienen estos compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde estos compuestos son agentes anti-cáncer útiles para el tratamiento de cáncer en mamíferos. Esta invención se relaciona además con un método para el tratamiento o inhibición del crecimiento de células de tumores cancerosos y las enfermedades asociadas en un mamífero y proporciona además un método para el tratamiento o prevención de tumores cancerosos que expresan múltiple resistencia a fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR, en un mamífero en necesidad del mismo, el método comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de estos compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención se refiere a un método para el tratamiento o inhibición del crecimiento de células de tumores cancerosos y las enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo, mediante la promoción de la polimerización de microtúbulo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

~

**6-[(SUSTITUID )FENIL]TRIAZOLOPIRIMIDINAS COMO AGENTES  
ANTICANCER**

**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona con algunos compuestos de 6-[(sustituido)fenil]-triazolopirimidina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y con composiciones que contienen estos compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde estos compuestos son agentes anti-cáncer útiles para el tratamiento de cáncer en mamíferos, tratamiento o prevención de tumores cancerosos que expresan múltiple resistencia a fármacos (MDR, por sus siglas en inglés) o son resistentes debido a MDR, con un método de tratamiento o inhibición del crecimiento de células de tumores cancerosos, y las enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo mediante la promoción de polimerización de microtúbulo y un método de tratamiento o inhibición del crecimiento de tumores cancerosos en un mamífero con resistencia inherente o adquirida a agentes quimioterapéuticos usados en el tratamiento de quimioterapia y en particular agentes antimitóticos mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La mayoría de los citostáticos en uso en la actualidad inhiben la formación de los precursores esenciales para la biosíntesis de ADN o bloquean las ADN polimerasas o interfieren con la función del molde del ADN debido a que el ADN fue el blanco primario para el desarrollo de fármacos terapéuticos para la quimioterapia. Desgraciadamente, la inhibición de la formación de los precursores esenciales para la biosíntesis de ADN o el bloqueo de las ADN polimerasas o la interferencia con la función del molde de ADN también afecta los tejidos normales.

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

En la actualidad, hay tres clases principales de agentes farmacológicos antimicrotúbulo conocidos. Cada uno tiene una región de unión distinta en la -tubulina y efectos distintos sobre la función del microtúbulo. Estas clases son: 1) agentes del sitio taxano que promueven la formación del

microtúbulo y estabilizan los microtúbulos; 2) agentes del sitio vinca/péptido que desestabilizan los microtúbulos y a menudo inducen la formación de polímeros o agregados anormales a altas concentraciones; y 3) agentes de sitio de colquicina que también desestabilizan los microtúbulos y en general, no inducen otros polímeros (Hamel, E. Antimitotic natural products and 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 los productos naturales.

Paclitaxel y su derivado semi-sintético docetaxel (Taxotere®) interfieren con la formación del microtúbulo y estabilizan los microtúbulos. El paclitaxel (Taxol®), 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 taxano. Además, se encontró en otros miembros de la familia Taxaceae incluyendo el tejo de Canadá (*Taxus canadensis*) encontrado en Gaspesia, este de Canadá y *Taxus baccata* encontrado en Europa, cuyas agujas contienen paclitaxel y análogos y de esta manera, proporcionan una fuente renovable de paclitaxel y sus derivados. El extracto crudo se probó por primera vez durante 1960 y su principio activo se aisló en 1971 y la estructura química identificada (M.C. Wani et al, J. Am. Chem. Soc., 93, 2325 (1971)). Además, se conoció a

través de las pruebas una amplia variedad de actividad sobre las células de melanoma, leucemia, diferentes carcinomas, sarcomas y linfomas de no Hodgkin así como un número de tumores sólidos en animales. El paclitaxel y sus análogos se han producido por la síntesis parcial de 10-deacetilbacatina III, un precursor obtenido de las agujas y ramas del tejo y por la síntesis total (Holton, et al., J. Am. Chem. Soc. 116:1597-1601 (1994) and Nicolaou, et al., Nature 367:630-634 (1994)). El paclitaxel se ha demostrado que posee actividad antineoplásica. Más recientemente, se mostró que la actividad antitumoral del paclitaxel es debido a una promoción de la polimerización de microtúbulo (Kumar, N., J. Biol. Chem. 256:10435-10441 (1981); Rowinsky, et al., J. Natl. Cancer Inst., 82:1247-1259 (1990); and Schiff, et al., Nature, 277:665-667 (1979)). El paclitaxel ha demostrado ahora eficacia en diferentes tumores de humano en las pruebas clínicas (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); and A. Bicker et al., Anti-Cancer Drugs, 4,141-148 (1993).

Dos agentes de sitio de taxano (paclitaxel y docetaxel) y tres agentes de sitio de vinca/péptido (vinblastina, vincristina y vinorelbina) se usan clínicamente para tratar los diferentes cánceres en el humano. Los taxanos se ha probado que son de mayor utilidad contra los tumores sólidos

(por ejemplo, pulmón, mama, ovario) que los alcaloides vinca, lo que sugiere que los agentes que promueven la formación de microtúbulo pueden ser clínicamente superiores a los que desestabilizan los microtúbulos. Los agentes de sitio de colquicina no se usan terapéuticamente.

A pesar del amplio uso clínico del paclitaxel y docetaxel, estos fármacos tienen varias limitaciones que crean una necesidad de agentes mejorados. Primero, muchos tumores son inherentemente resistentes (por ejemplo, tumores de colon) o llegan a ser resistentes después de ciclos de tratamiento múltiples, por lo menos en parte debido a la expresión de los transportadores de fármacos localizados en las membranas de células cancerígenas que bombean los fármacos fuera de las células y de esta manera, disminuyen su eficacia (Gottesman, M.M. Mechanisms of cancer drug resistance. Annu. Rev. Med., 53: 615-627, 2002). El que se conoce mejor de estos transportadores es P-glucoproteína. Por lo tanto, hay una necesidad de nuevos agentes con efectos similares a taxano sobre la polimerización de microtúbulo que no sean sustratos de P-glucoproteína u otras de estas bombas y que, por lo tanto, superarán esta causa de la resistencia del taxano en los pacientes.

Segundo, el paclitaxel y el docetaxel tienen pobre solubilidad en agua y el paclitaxel debe formularse en Cremophor EL, un vehículo que induce reacciones de

hipersensibilidad graves (Li, C.L., Newman, R.A., and Wallace, S. Reformulating paclitaxel. Science & Medicine, Jan/Feb: 38-47, 1999). Por lo regular, los pacientes se premedican con corticosteroides y antihistaminas antes de la administración de paclitaxel para minimizar estas toxicidades. Por lo tanto, hay una necesidad de nuevos agentes con efectos similares a taxano sobre la polimerización de microtúbulo que sean altamente solubles en agua y puedan administrarse en solución salina fisiológica u otro vehículo no tóxico apropiado.

Tercero, el paclitaxel es un producto natural que tiene una estructura altamente compleja, y el docetaxel es un derivado semi-sintético estrechamente relacionado. Por lo tanto, hay una necesidad de compuestos que sean fácilmente disponibles por medio de la síntesis, sean estructuralmente diferentes de los taxanos y que tengan efectos similares a taxano sobre la polimerización de microtúbulo.

Por lo tanto, hay aún una necesidad en la técnica de agentes citotóxicos para el uso en la terapia de cáncer. En particular, hay una necesidad de agentes citotóxicos que inhiben o tratan el crecimiento de tumores que tienen un efecto similar al paclitaxel e interfieren con el proceso de la formación del microtúbulo. Además, hay una necesidad en la técnica de agentes que aceleran la polimerización de tubulina y estabilizan los microtúbulos ensamblados.

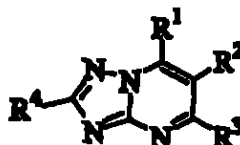
Por lo tanto, sería ventajoso proporcionar nuevos compuestos que proporcionen un método o tratamiento o inhibición de la proliferación celular, crecimiento neoplásico y crecimiento de tumores malignos en mamíferos mediante la administración de compuestos que tienen actividad anticáncer similar al paclitaxel.

Además, sería ventajoso proporcionar nuevos compuestos que proporcionen un método para el tratamiento o inhibición del crecimiento de tumores cancerosos que expresan múltiple resistencia a fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR.

Además, sería ventajoso proporcionar nuevos compuestos que proporcionen un método de tratamiento o inhibición del crecimiento de tumores cancerosos en un mamífero con resistencia inherente o adquirida a los agentes quimioterapéuticos y en particular agentes antimetabólicos.

Se describe en la técnica la preparación y uso de triazolopirimidinas sustituidas en agricultura como fungicidas en las patentes US números: 5,593,996; 5,756,509; 5,948,783; 5,981,534; 5,612,345; 5,994,360; 6,020,338; 5,985,883; 5,854,252; 5,808,066; 5,817,663; 5,955,252; 5,965,561; 5,986,135; 5,750,766; 6,117,865; 6,117,876; 6,124,301; 6,204,269; 6,255,309; 6,268,371; 6,277,856; 6,284,762; 6,297,251; 6,387,848; Solicitud de patente US US2002/0045631A1; US2002/0061882A1; US20030055069A1 y Publicación Internacional Números: WO98/46607; WO98/46608;

WO99/48893; WO99/41255; WO00/18227; WO01/35738A2; WO02/46195A1; WO02/067679A1; WO02/083676A1; EPO 834513A2; EPO 782997A2; EPO550113B1; FR2784381A1; EPO 989130A1; WO98/41496; WO94/20501; EPO 945453A1; EPO 562615A1; EPO 562615B1; EP 0 550113A2; EP 0 943241B1; EP 0 988790 B1 y que tienen la siguiente fórmula general:



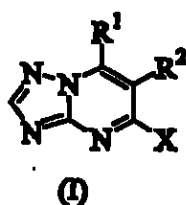
Se describe en la publicación internacional WO 02/02563 el uso de triazolopirimidinas como agentes anticáncer.

Los compuestos de la presente invención son una nueva clase de agentes similares a taxano que satisfacen las necesidades descritas anteriormente, y que difieren de manera significativa de las clases anteriormente conocidas de compuestos antimicrotúbulo. Los compuestos de esta invención unen al sitio vinca de la -tubulina, tienen aún muchas propiedades que son similares a los taxanos y distintas de los agentes de sitio vinca. En particular, los compuestos de esta invención mejoran la polimerización de la tubulina rica en la proteína asociada a microtúbulo (MAP) en presencia de GTP a relaciones molares de compuesto:tubulina bajas, de una manera similar al paclitaxel y docetaxel. Los compuestos de esta invención también inducen la polimerización de la

tubulina altamente purificada en ausencia de GTP bajo condiciones experimentales apropiadas, una actividad que es una distinción de los taxanos. Los compuestos de la presente invención son citotóxicos potentes para muchas líneas celulares de cáncer de humano en cultivo, incluyendo las líneas que sobre-expresan los MDR de transportadores de membrana (P-glucoproteína), MRP y MXR, haciéndolos de esta manera activos contra las líneas celulares que son resistentes al paclitaxel y vincristina. En particular, los ejemplos representativos de esta invención tienen alta solubilidad en agua y pueden formularse en solución salina. Los ejemplos representativos de esta invención son activos como agentes anti-tumorales en ratones atímicos que portan xenoinjertos de tumor humano de carcinoma de pulmón y colon, melanoma y glioblastoma, cuando se dosifican ya sea intravenosa u oralmente.

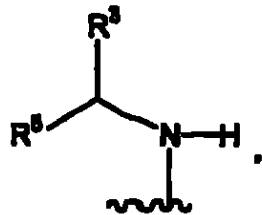
#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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



en donde:

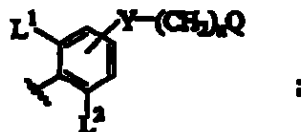
$R^1$  se selecciona de



y

$C_6-C_6$  cicloalquilo opcionalmente sustituido con  $R^8$

$R^2$  es un radical del grupo



$n$  es un entero de 2, 3 ó 4;

$X$  es Cl o Br;

$Y$  es O, S,  $CH_2$  o  $NR^4$ ;

$Q$  se selecciona de  $-NR^6R^7$  y  $-OH$ ;

$L^1$  y  $L^2$  son cada uno independientemente H, F, Cl, Br o  $CF_3$ ;

$R^3$  es  $CF_3$  o  $C_2F_5$ ;

$R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^6$  y  $R^7$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_3$ ; o

99

$R^6$  y  $R^7$  cuando se toman opcionalmente juntos con el átomo de nitrógeno al que cada uno se enlaza forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y 0-1 átomos de oxígeno ó 0-1 átomos de azufre y se sustituyen opcionalmente con  $R^8$ ;

$R^8$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;

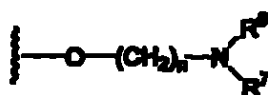
o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

#### DEFINICIONES

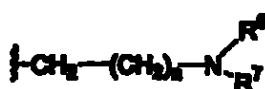
El término alquilo significa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono.

El término t-BOC como se usa en la presente significa ter-butoxi carbonilo.

El término aminoalcoxi significa un radical de la fórmula:

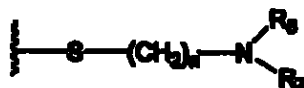


El término aminoalquilo significa un radical de la fórmula:



El término aminoalquiltio significa un radical de la

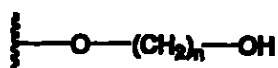
fórmula:



El término aminoalquilamino significa un radical de la fórmula:



El término hidroxialcoxi significa un radical de la fórmula:



El término hidróxido de metal alcalino incluye hidróxido de litio, potasio o sodio.

El término carbonato de metal alcalino incluye carbonato de litio, potasio o sodio.

El término hidruro de metal alcalino incluye hidruro de litio, potasio o sodio.

El término base fuerte significa un hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio).

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

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 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. Ejemplos representativos no limitantes incluyen: ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en la presente, un anillo heterocíclico saturado es un anillo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, 0-1 átomos de oxígeno ó 0-1 átomos de azufre opcionalmente sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. Ejemplos representativos no limitantes incluyen: morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, azetidina y N-metil-piperazina.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento o inhibición del crecimiento de células de tumores cancerosos y las enfermedades asociadas en un mamífero, mediante la administración de una cantidad efectiva de los compuestos de la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en necesidad del mismo.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o inhibición del crecimiento de células de tumores cancerosos y las enfermedades asociadas en los mamíferos en necesidad del mismo, mediante la interacción con la tubulina y microtúbulos mediante la promoción de polimerización de microtúbulo, que comprende administrar a

tal mamífero una cantidad efectiva de los compuestos de la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se proporciona además un método para el tratamiento o prevención de tumores que expresan múltiple resistencia a fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR en un mamífero en necesidad del mismo, el método comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de estos compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Esta invención también proporciona un método para promover la polimerización de tubulina en un sistema que contiene tubulina mediante el contacto del sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, esta invención proporciona un método para estabilizar los 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.

Se proporciona además un método de tratamiento, inhibición del crecimiento de, o erradicación de un tumor en un mamífero en necesidad del mismo, en donde 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 (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En aún un aspecto adicional, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en combinación o asociación con un vehículo 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 vehículo farmacéuticamente aceptable.

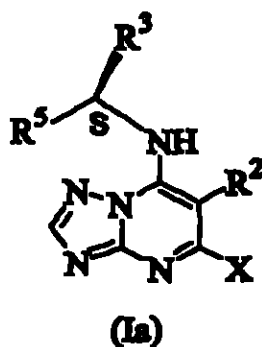
Los compuestos de esta invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico y algunos de los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta manera, pueden dar origen a estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros de la presente invención se nombran de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. Mientras que se muestran sin considerar la estereoquímica en la fórmula (I), la presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales posibles; así como las mezclas racémicas y otras mezclas de los estereoisómeros R y S (mezclas escalémicas que son mezclas de cantidades desiguales de enantiómeros) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se incluyen dentro del alcance de la presente invención los isómeros (R) y (S) de los compuestos de la fórmula general (I) que tienen

un centro quiral y los racematos de los mismos. 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, la mezcla racémica de enantiómeros así como la mezcla diastereomérica de isómeros. La configuración absoluta de cualquier compuesto puede determinarse por cristalografía de rayos X convencional.

Los isómeros ópticos pueden obtenerse en la forma pura mediante las técnicas de separación estándares o la síntesis específica de enantiómeros.

También, se incluyen los polimorfos, hidratos y solvatos de los compuestos de la presente invención dentro del alcance de la invención.

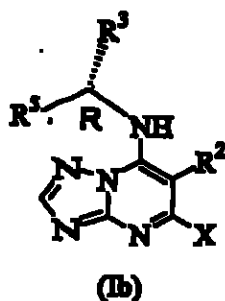
Una modalidad preferida de la invención es el compuesto de la fórmula (Ia) como se muestra a continuación:



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

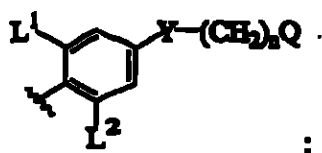
Una modalidad preferida de la invención es el compuesto

de la fórmula (Ib) como se muestra a continuación:



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se prefieren además los compuestos de la fórmula (I), en donde R² es

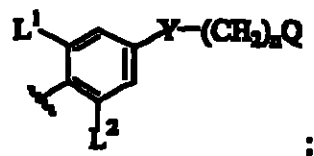


o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en donde R¹ es cicloalquilo C₆-C₈ opcionalmente sustituidos con R⁸ o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre el grupo más preferido de los compuestos de esta invención de acuerdo con la Fórmula (Ia) incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son los seleccionados de los siguientes subgrupos a) y b):

a)

 $R^2$  es $n = 3$ ; $X$  es Cl o Br; $Y$  es O; $R^3$  es  $CF_3$ ; $Q$  es  $-NR^6R^7$ ; $R^5$  es H o metilo; $R^6$  y  $R^7$  cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_3$ ; o

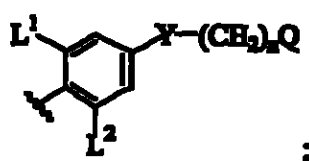
$R^6$  y  $R^7$  cuando se toman opcionalmente con el átomo de nitrógeno al que cada uno se enlaza, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno y 0-1 átomos de oxígeno o 0-1 átomos de azufre y opcionalmente sustituidos con  $R^8$ ;

 $R^8$  es alquilo  $C_1-C_3$ ; $L^1$  es F; $L^2$  es H o F;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y

b)

 $R^2$  es



n es 3;

X es Cl;

Y es O;

Q es -NR⁶R⁷;

R⁶ es metilo;

R⁷ es H o metilo;

L¹ es F;

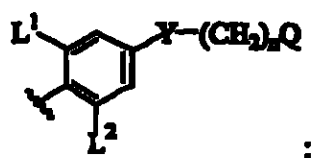
L² es F;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre el grupo más preferido de los compuestos de esta invención de acuerdo con la Fórmula (I) incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos está el siguiente subgrupo:

R¹ es cicloalquilo C₆-C₈;

R² es



n es 3;

X es Cl;

Y es O;

Q es  $-NR^6R^7$ ;

$R^6$  es metilo;

$R^7$  es H o metilo;

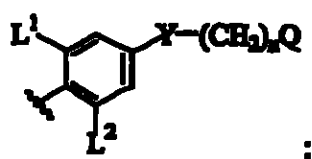
$L^1$  es F;

$L^2$  es F;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre el grupo más preferido de los compuestos de esta invención de acuerdo con la Fórmula (Ia) incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos está el siguiente grupo:

$R^2$  es



X es Cl;

n es 3;

Y es O;

Q es  $-NR^6R^7$ ;

$R^3$  es  $CF_3$ ,

$R^5$  es H o metilo,

$R^6$  es metilo;

$R^7$  es H o metilo;

$L^1$  es F;

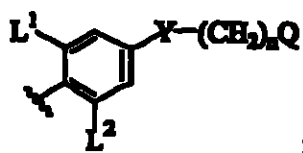
109

$L^2$  es F;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre el grupo más preferido de los compuestos de esta invención de acuerdo con la Fórmula (Ib) incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos está el siguiente grupo:

$R^2$  es



X es Cl;

n es 3;

Y es O;

Q es  $-NR^6R^7$ ;

$R^3$  es  $CF_3$ ,

$R^5$  es H o metilo,

$R^6$  es metilo;

$R^7$  es H o metilo;

$L^1$  es F;

$L^2$  es F;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

111

misma:

5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

6-[4-(3-aminopropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[3-(etilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-(4-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-2,6-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

111

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

6-[4-(3-azetidin-1-ilpropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[2-(metilamino)etoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)fenil]-

113

N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-(4-{[3-(dimetilamino)propil]tio}-2,6-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

2-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoksi]etanol,

3-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoksi]propan-1-ol,

4-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoksi]butan-1-ol,

N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-trimetilpropan-1,3-diamina,

N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilpropan-1,3-diamina,

N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletan-1,2-diamina,

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

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}-  
N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-  
N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-  
difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-  
metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-  
difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-  
metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol,

3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]-N,N-dimetilpropan-1-  
amina,

3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]-N-metilpropan-1-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-  
N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-7-amina y

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

114

a]pirimidin-7-amina.

Los compuestos específicamente preferidos de acuerdo con la Fórmula (Ib) son los siguientes compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos seleccionados del grupo:

5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

6-[4-(3-aminopropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[3-(etilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-(4-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-2,6-difluorofenil)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-

116

115

metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-

metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-

metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

6-[4-(3-azetidin-1-ilpropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-

metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluorofenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-[2-(metilamino)etoxi]fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

117

5-cloro-6-(4-{[3-(dimetilamino)propil]tio}-2,6-difluorofenil)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

2-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]etanol,

3-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol,

4-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]butan-1-ol,

N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-trimetilpropan-1,3-diamina,

N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilpropan-1,3-diamina,

N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletan-1,2-diamina,

5-bromo-6-[4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil]-

N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina y

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

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

5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

6-[4-(3-aminopropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-

[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[4-[3-(etilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-(4-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-2,6-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

6-[4-(3-azetidin-1-ilpropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluorofenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-

a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[2-(metilamino)etoksi]fenil}-N-  
[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-

a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-  
difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-  
metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[2-(dimetilamino)etoksi]-2,6-difluorofenil}-  
N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-  
N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-(4-{[3-(dimetilamino)propil]tio}-2,6-  
difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-  
metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

2-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-  
metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-  
difluorofenoksi]etanol,

3-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-  
metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-  
difluorofenoksi]propan-1-ol,

4-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-  
metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-  
difluorofenoksi]butan-1-ol,

$N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^1,N^3,N^3$ -trimetilpropan-1,3-diamina,

$N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^3,N^3$ -dimetilpropan-1,3-diamina,

$N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^2,N^2$ -dimetiletan-1,2-diamina,

5-bromo-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina y

5-cloro-6-{3-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

Los compuestos más particularmente preferidos de esta

invención de acuerdo con la Fórmula (Ia) son los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina y

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

Un compuesto específicamente preferido de esta invención de acuerdo con la Fórmula (Ib) es el siguiente compuesto o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

Los compuestos más específicamente preferidos de esta invención incluyen:

Cloruro ácido de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

Sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

Sal de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-

metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

Sal dihidratada de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina y

Sal dihidratada de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

El compuesto más específicamente preferido de la invención:

Sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina y

Sal dihidratada de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

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

5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

6-[4-(3-aminopropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-

[2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazol [1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[3-(etilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-(4-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-2,6-difluorofenil)-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

6-[4-(3-azetidin-1-ilpropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluorofenil}-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-

124

7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[2-(metilamino)etoksi]fenil}-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[2-(dimetilamino)etoksi]-2,6-difluorofenil}-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-(4-{[3-(dimetilamino)propil]tio}-2,6-difluorofenil)-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

2-[4-(5-cloro-7-{[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenossi]etanol,

3-[4-(5-cloro-7-{[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenossi]propan-1-ol,

4-[4-(5-cloro-7-{[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenossi]butan-1-ol,

126

$N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^1, N^3, N^3$ -trimetilpropan-1,3-diamina,

$N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^3, N^3$ -dimetilpropan-1,3-diamina,

$N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^2, N^2$ -dimetiletan-1,2-diamina,

5-bromo-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina, y

5-cloro-6-{3-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

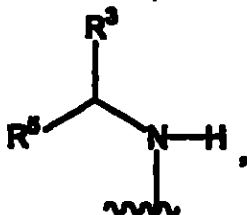
Los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de: (a) los materiales iniciadores comercialmente disponibles; (b) materiales iniciadores conocidos que pueden prepararse como se describe en los procedimientos de la literatura o (c) nuevos intermediarios descritos en los esquemas de reacción y los procedimientos experimentales en la presente.

Las reacciones se realizan en un solvente apropiado para los reactivos y los materiales empleados y apropiados para la transformación que es efectuada. Se entiende por los experimentados en la técnica de la síntesis orgánica que las diferentes funcionalidades presentes en la molécula deben ser consistentes con las transformaciones químicas propuestas. Esto puede necesitar el juicio conforme al orden de las etapas de síntesis. Debe hacerse una consideración apropiada con respecto a la protección de los grupos funcionales reactivos para prevenir las reacciones secundarias indeseadas. Los sustituyentes en los materiales iniciadores 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 experimentado en la técnica. Las reacciones se corren bajo atmósferas inertes cuando sea apropiado.

Los compuestos de esta invención abarcados por la

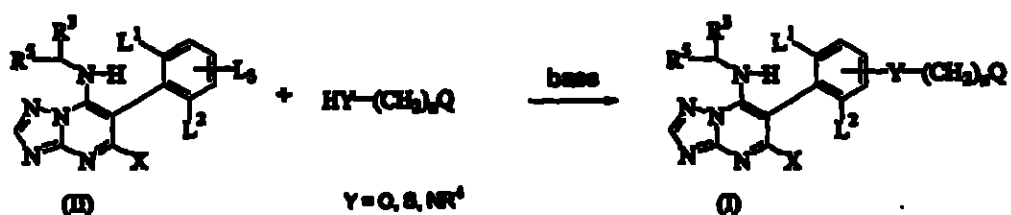
127

Fórmula (I), en donde Y es O, S o NR<sup>4</sup> y R<sup>1</sup> es

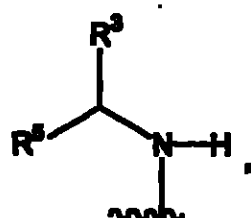


pueden prepararse mediante un proceso mostrado en el Esquema de reacción I, que comprende tratar un compuesto de la Fórmula (II) (US5,948,783, US5,986,135, US6,117,876 y US6,297,251) en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y X son como se definieron anteriormente y L<sup>3</sup> representa un grupo saliente, que es un grupo removible, en particular un átomo de flúor, con un compuesto de la fórmula HY-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Q en la que Q e Y son como se definieron anteriormente, en presencia de una base fuerte, que incluye hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro de metal alcalino, por ejemplo, hidruro de sodio, en presencia o ausencia de un solvente. Los solventes apropiados incluyen solventes apróticos, tales como dimetilsulfóxido, dimetilformamida y similares. La reacción se lleva a cabo de manera apropiada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

## Esquema de Reacción I:

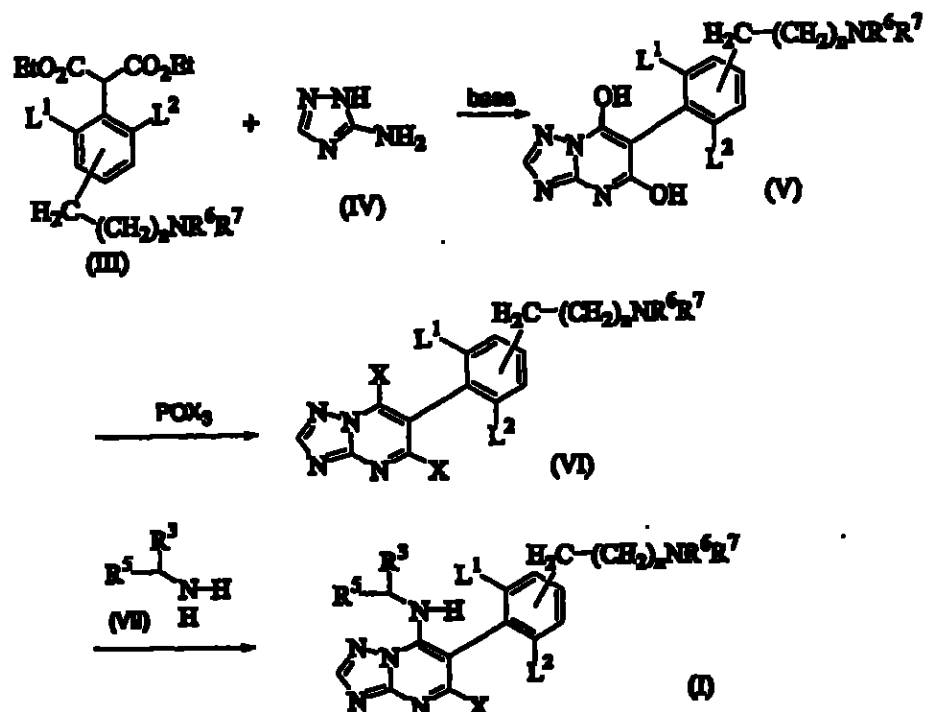


Los compuestos de la fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> es



Y es CH<sub>2</sub>, pueden prepararse mediante un proceso descrito en el Esquema de reacción II posterior, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, X y n son como se definieron anteriormente.

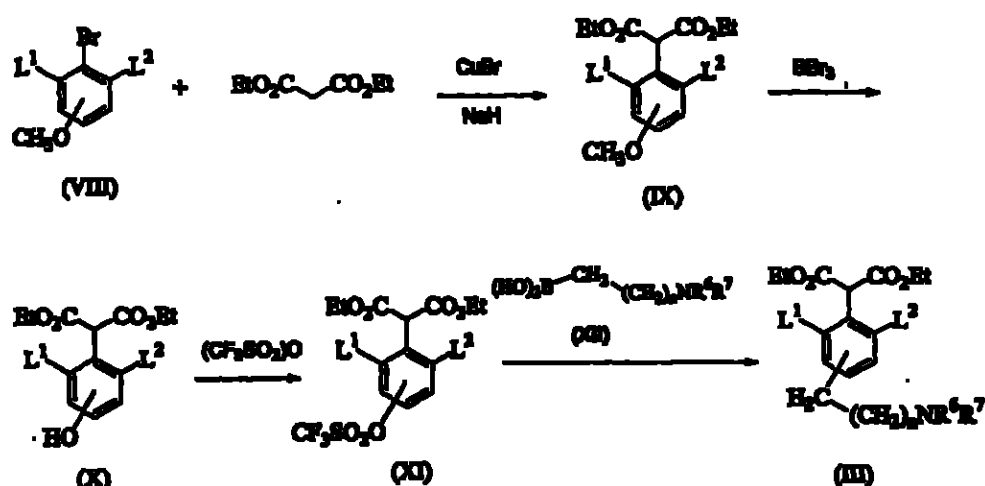
## Esquema de Reacción II:



Como se describe en el Esquema de reacción II, el tratamiento del diéster (III) con 2-amino-1,3,4-triazol (IV) en presencia de una base de amina terciaria, tal como tributilamina, a una temperatura de hasta  $190^\circ\text{C}$  proporciona el compuesto (V). La halogenación del compuesto (V) con los agentes de halogenación  $\text{POX}_3$ ,  $\text{PX}_3$ , o  $\text{PX}_5$ , tal como oxiclورو de fósforo u oxibromuro de fósforo, proporciona el compuesto 5,7-dihalo (VI) en donde X se define anteriormente. El desplazamiento de 5-bromo ó 5-cloro del compuesto 5,7-dihalo (VI) con una amina (VII) en un solvente aprótico apropiado, tal como dimetilsulfóxido o dimetilformamida y similares, en

presencia de una base, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, proporciona los compuestos de la fórmula (I).

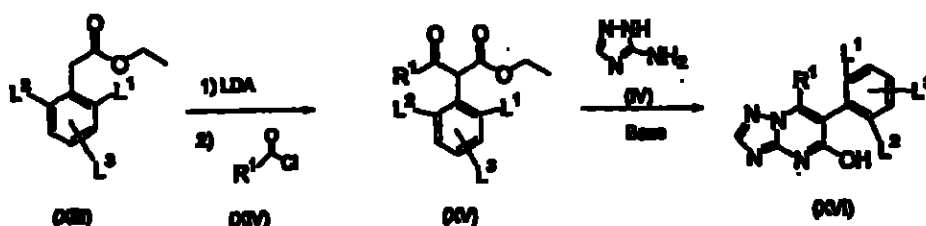
El diéster (III) puede prepararse mediante un proceso catalizado con paladio en el que se acopla trifluorometansulfonato (XI) con un ácido aminoalquil borónico (XII). El trifluorosulfonato (XI) puede prepararse acoplando el bromuro (VIII) con malonato de dietilo (US5,981,534), para proporcionar el diéster (IX) seguido de desmetilación en presencia de tribromuro de boro para dar el fenol (X). La reacción adicional del fenol (X) con anhídrido trifluorometansulfónico proporciona el trifluorometansulfonato (XI) como se muestra en el Esquema de reacción III:



Los compuestos de la fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, Y es O, S o NR<sup>4</sup> y Q es OH pueden

prepararse mediante un proceso descrito en el Esquema de reacción IV y el Esquema de reacción V a continuación, en donde  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$ , X y n son como se definieron anteriormente. El éster (XIII) se hace reaccionar con cloruro ácido (XIV), preparado a partir del ácido carboxílico correspondiente, en donde  $R^1$  es cicloalquilo  $C_6-C_8$ , en presencia de diisopropilamida de litio (LDA) para dar el cetoéster (XV). La reacción adicional del cetoéster (XV) con 2-amino-1,3,4-triazol (IV) en presencia de una base de amina terciaria, tal como tributilamina a una temperatura de hasta  $190^\circ\text{C}$  proporciona el pirimidín-5-ol (XVI).

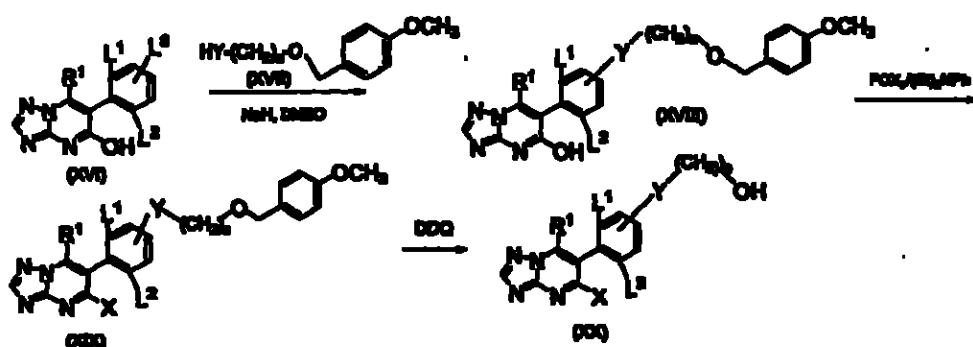
**Esquema de Reacción IV:**



Como se muestra en el Esquema de reacción V, el pirimidín-5-ol (XVI) se hace reaccionar con el compuesto (XVII) en presencia de una base fuerte que incluye un hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro de metal alcalino, por ejemplo, hidruro de sodio en un solvente aprótico, que incluye dimetilsulfóxido,

dimetilformamida y similares, para dar el éter (XVIII). La reacción del éter (XVIII) con los agentes de halogenación  $\text{POX}_3$ ,  $\text{PX}_3$  o  $\text{PX}_5$ , tales como oxicloruro de fósforo u oxibromuro de fósforo en presencia de N,N-dietilanilina proporciona el compuesto (XIX) en donde X se define anteriormente, que se hace reaccionar además con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) para proporcionar el alcohol (XX), en donde  $\text{R}^1$  es cicloalquilo  $\text{C}_6\text{-C}_8$ .

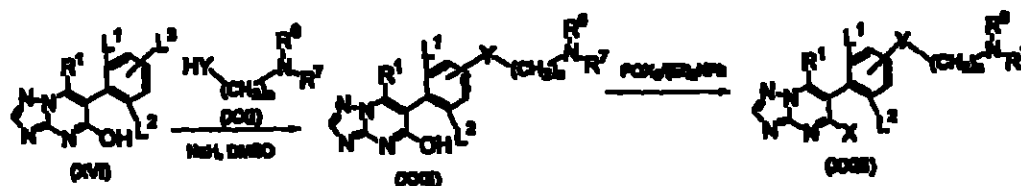
**Esquema de Reacción V:**



Con referencia al Esquema de reacción VI, el pirimidin-5-ol (XVI), en donde  $\text{R}^1$  es cicloalquilo  $\text{C}_6\text{-C}_8$ , se hace reaccionar con el compuesto (XXI), en donde Y es O, S o  $\text{-NR}^4$  y  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  son aparte de H, en presencia de una base fuerte que incluye un hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro de metal alcalino, por ejemplo, hidruro de sodio, en presencia de un solvente aprótico que incluye:

dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares, para dar la amina (XXII). La reacción de la amina (XXII) con los agentes de halogenación  $\text{POX}_3$ ,  $\text{PX}_3$  o  $\text{PX}_5$ , tales como oxicloruro de fósforo u oxibromuro de fósforo en presencia de N,N-dietilanilina proporciona el compuesto (XXIII) en donde X se define anteriormente,  $\text{R}^1$  es cicloalquilo  $\text{C}_6\text{-C}_8$  y  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  son aparte de H.

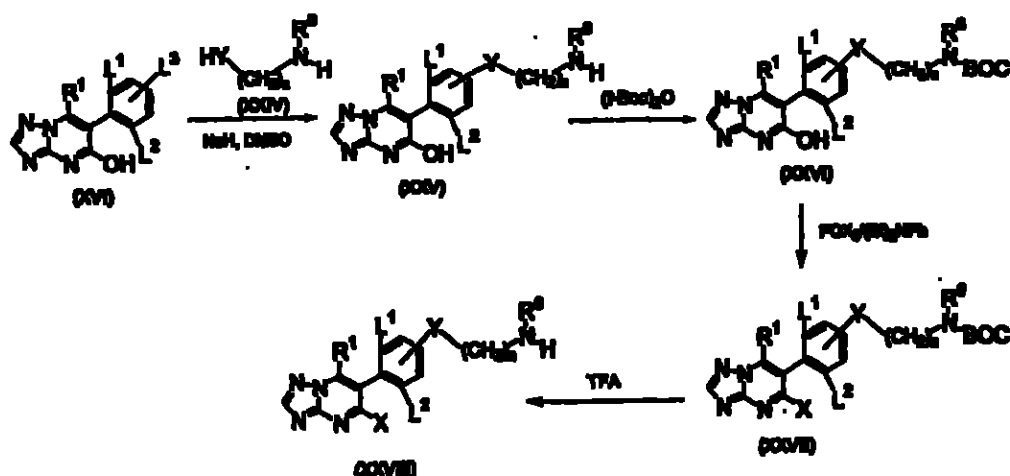
**Esquema de Reacción VI:**



Como se muestra en el Esquema de reacción VII, el pirimidin-5-ol (XVI) en donde  $\text{R}^1$  es cicloalquilo  $\text{C}_6\text{-C}_8$  se hace reaccionar con el compuesto (XXIV), en donde Y es O, S o  $\text{-NR}^4$  y  $\text{R}^7$  es H, en presencia de una base fuerte que incluye un hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro de metal alcalino, por ejemplo, hidruro de sodio en un solvente aprótico, que incluye: dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares, para dar la amina (XXV). La reacción de la amina (XXV) con dicarbonato de di-ter-butilo proporciona la amina bloqueada (XXVI) con ter-butoxi

carbonilo (t-BOC). La reacción de la amina (XXVI) bloqueada con (t-BOC) con los agentes de halogenación  $POX_3$ ,  $PX_3$  o  $PX_5$ , tales como oxiclорuro de fósforo u oxibromuro de fósforo en presencia de N,N-dietilanilina proporciona el compuesto (XXVII) en donde X se define anteriormente. El compuesto (XXVII) después se desbloquea con ácido trifluoroacético (TFA) para proporcionar la amina (XXVIII).

**Esquema de Reacción VII:**



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 las derivadas de los ácidos que forman sales farmacéuticamente aceptables orgánicos e inorgánicos como:

láctico, cítrico, acético, tartárico, fumárico, succínico, maleico, malónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico, bencensulfónico, L-aspartico, R o S-mandélico, palmítico y los ácidos aceptables similarmente conocidos. Una sal adicional es la sal del ácido trifluoroacético (TFA). Se prefieren, en particular, las sales de clorhidrato, fumarato y succinato.

Como un ejemplo representativo de la formación de la sal farmacéuticamente aceptable, la sal de clorhidrato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina, se neutraliza con hidróxido de metal alcalino acuoso o carbonato de metal alcalino acuoso y se hace reaccionar adicionalmente con un ácido de formación de una sal farmacéuticamente aceptable apropiado descrito anteriormente en un solvente apropiado. Los solventes apropiados que pueden usarse incluyen: agua, metanol, etanol, isopropanol o una combinación de los mismos y similares. Un solvente preferido es el agua.

De preferencia, las sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse mediante calentamiento de los compuestos de la fórmula (I) en un solvente apropiado, a aproximadamente 30-100°C, de preferencia a aproximadamente 65-75°C, hasta que se forma una solución clara. Una vez que se enfría el compuesto, puede colectarse y secarse.

Usando las condiciones descritas anteriormente, se producen la sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina y la sal de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina. En particular, pueden formarse dihidratos mediante el contacto adicional con una atmósfera de agua a aproximadamente 80-100% de humedad relativa durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en combinación o asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Con base en los resultados de los procedimientos de la prueba farmacológica estándar descritos en la presente, los compuestos de esta invención son útiles como agentes para el tratamiento, inhibición o control del crecimiento de células de tumores cancerosos y las enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo. Los compuestos de la invención son útiles como agentes para el tratamiento,

inhibición o control del crecimiento de células de tumores cancerosos y las enfermedades asociadas en un mamífero en necesidad del mismo, interactuando con la tubulina y los microtúbulos y promoviendo la polimerización del microtúbulo. Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento o prevención de tumores cancerosos que expresan múltiple resistencia a fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR.

En particular, cuando se pone en contacto un sistema que contiene tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) resulta en la promoción de la polimerización de microtúbulo y estabiliza además los microtúbulos y promoviendo la polimerización de microtúbulo y estabilizando los microtúbulos de los compuestos de la fórmula (I), son útiles como agentes para el tratamiento, inhibición o control del crecimiento de células de tumores cancerosos y las enfermedades asociadas. El sistema que contiene tubulina puede ser en una célula de tumor, por lo que se inhibe la enfermedad neoplásica administrando una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente invención. Los mamíferos pueden tratarse y en particular, los humanos. Además, el sistema que contiene tubulina puede ser en un paciente. En el caso del tratamiento del cáncer, se cree que muchas neoplasias, tales como leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de tiroides, cáncer de

ovario, cáncer renal, cáncer de próstata y cánceres de mama pueden tratarse mediante la administración efectiva de cantidades efectivas de los compuestos de las fórmulas (I). Además, los compuestos de la fórmula (I) son útiles para el tratamiento o prevención de tumores cancerosos que expresan múltiple resistencia a fármacos (MDR) o son resistentes debido a MDR. Como se usa en la presente, el cáncer se refiere a todos los tipos de cánceres, o neoplasmas o tumores benignos o malignos.

Los cánceres preferidos para el tratamiento usando los métodos proporcionados en la presente incluyen carcinoma, sarcoma, linfoma o leucemia. Por carcinoma se entiende un tumor epitelial benigno o maligno e incluye, pero no se limita a, carcinoma de mama, carcinoma de próstata, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de colon, carcinoma de melanoma, carcinoma de ovario o carcinoma renal. Un huésped preferido es un humano.

La dosificación efectiva del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración y la gravedad de la condición que es tratada. Sin embargo, en general se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran en cantidades que oscilan de aproximadamente 0.10 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Un régimen preferido para los resultados óptimos sería de

aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día y tales unidades de dosificación 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 paciente de aproximadamente 70 kg de peso corporal.

El régimen de dosificación para el tratamiento de los humanos puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas por día o la dosis puede reducirse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Una ventaja decididamente práctica es que estos compuestos activos pueden administrarse de una manera conveniente, tal como por las rutas oral, intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Los compuestos activos de la invención pueden administrarse de preferencia oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de capa dura o suave, o pueden comprimirse en tabletas o pueden incorporarse directamente con el alimento o la dieta. Para la administración terapéutica oral, estos compuestos activos pueden incorporarse con los excipientes y usarse en la forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes, obleas y

similares. Estas composiciones y preparaciones deberían contener por lo menos 0.1% del compuesto activo. Por supuesto, el porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variarse y puede ser de manera convenientemente entre 2% a aproximadamente 60% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto activo en tales preparaciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación apropiada. Las composiciones o preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de modo que una forma unitaria de dosificación oral contiene entre 10 y 1000 mg del compuesto activo.

Las tabletas, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglomerante, tal como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante, tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio y puede adicionarse un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina o un agente saborizante tal como hierbabuena, aceite de gaulteria (salicilato de metilo) o saborizante de cereza. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido. Pueden estar presentes diferentes otros materiales como recubrimientos o de otra manera modificar la forma física de

la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápsulas, pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa, como un agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservadores, un colorante y saborizante tal como saborizante de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente pura y sustancialmente no tóxica en las cantidades usadas. Además, estos compuestos activos pueden incorporarse en las preparaciones y formulaciones de liberación prolongada.

Estos compuestos activos también pueden administrarse parenteral o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como una base libre o sal farmacológicamente aceptable pueden prepararse en agua mezclada de forma apropiada con un surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de estos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservador para prevenir el crecimiento o microorganismos.

Las formas farmacéuticas apropiadas para el uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea

de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida al grado de que exista una fácil capacidad de inyección. Debe ser estable bajo las condiciones de manufactura y almacenamiento y debe prepararse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas apropiadas de los mismos y aceites vegetales.

La administración intravenosa es una manera preferida de administración de los compuestos de la invención. Para la administración intravenosa, ejemplos de los vehículos no limitantes apropiados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor ELTM (BASF, Parsipanny, N.J.) o solución amortiguada con fosfato (PBS). La composición debe ser estéril y debería ser fluida al grado de que exista una fácil capacidad de inyección. Debería ser estable bajo las condiciones de manufactura y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares) y las mezclas

apropiadas de los mismos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, polialcoholes, tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede llevarse a cabo incluyendo en la composición un agente que retrasa 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 directamente tal 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 farmacológica estándar que mostraron que los compuestos de esta invención poseen una actividad significativa como promotores de la polimerización de microtúbulo y son agentes antineoplásicos. Con base en la actividad mostrada en los procedimientos de la prueba farmacológica estándar, por lo tanto, los compuestos de esta

invención son útiles como agentes anticáncer. Los cánceres asociados se seleccionan del grupo que consiste 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 a continuación.

#### PROCEDIMIENTOS DE LA PRUEBA FARMACOLÓGICA ESTÁNDAR

##### Materiales y métodos

##### 1. Medios y reactivos de cultivo celular

El medio es RPMI-1640 con L-glutamina, suplementado con 10% de suero de carnero fetal inactivado con calor, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina (Gibco, Grand Island, NY). La tubulina rica en proteína asociada con microtúbulo (MAP) que contiene aproximadamente 70% de tubulina y 30% de MAPs (#ML113), y tubulina altamente purificada (>99% pura, #TL238), ambas de cerebro de bovino, se obtienen de Cytoskeleton, Inc., Denver, CO. El amortiguador PEM (ácido piperazin-N,N'-bis[2-etansulfónico 80 mM], pH 6.9, ácido etilenglicol-bis(-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM) y 5'-trifosfato de guanosina (GTP) también se obtienen de Cytoskeleton. [<sup>3</sup>H]paclitaxel, actividad específica 14.7

145

Ci/mmol, se compra en Moravek Biochemicals (Brea, CA). [<sup>3</sup>H]vinblastina, actividad específica 9.60 Ci/mmol y las columnas MicroSpin G-50 se obtienen en Amersham Biosciences (Piscataway, NJ). [<sup>3</sup>H]colquicina, actividad específica 76.5 Ci/mmol, se obtiene en New England Nuclear (Boston, MA). Otros reactivos se obtienen en Sigma (St. Louis, MO).

## 2. Líneas celulares

Las líneas celulares de cáncer de humano, a menos que se notifique lo contrario, se obtienen de American Type Culture Collection (Rockville, MD). Las siguientes líneas celulares parentales sensibles a fármacos y sus contrapartes resistentes a fármacos derivadas, se obtienen de los creadores como se listan: (a) S1 (línea parental de un subclon de la línea de carcinoma de colon de humano LS174T) y derivado de S1-M1-3.2 (llamado en la presente S1-M1) que expresa la proteína transportadora del fármaco MXR, se proporcionan por Dr. L. Greenberger, Wyeth Research (Rabindran, S.K., He, H., Singh, M., Brown, E., Collins, K.I., Annable, T., and 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 promielocítica de humano HL-60 y HL-60/ADR derivada, que expresa la proteína del transportador del fármaco MRP1, se proporcionan por Dr. M. Center, University

147

of Kansas (McGrath, T., and Center, M.S. Adriamycin resistance in HL60 cells in the absence of detectable P-glycoprotein. Biochem. Biophys. Res. Commun., 145: 1171-1176, 1987), por medio de Dr. L. Greenberger, Wyeth Research; y (c) KB-3-1 parental (llamado en la presente KB, clonado de un carcinoma epidermoide de human) y las líneas derivadas de KB-8-5 y KB-V1, que expresan niveles moderados y muy altos del MDR1 (P-glucoproteína) proteína transportadora del fármaco, 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., and 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 estándar citotóxica

La prueba, que se vende en forma de kit en Promega (Madison, WI; CellTiter 96 AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay), se basa en la conversión por las células viables, pero no por las células muertas, de la sal de tetrazolio, MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, sal

interna), en un formazan coloreado soluble en agua que se detecta por espectrofotometría. Los compuestos se prueban en nueve concentraciones, para determinar los valores  $IC_{50}$ . Para el procedimiento de prueba, las células se cosechan por tripnización (o, en el caso de las células no adherentes, por resuspensión simple), se lavan, se cuentan y se distribuyen a pozos de placas de microtitulación de fondo plano de 96 pozos a 1000 células por pozo en 200  $\mu$ L de medio. Además, una hilera de pozos sobre una placa separada recibió las células como anteriormente (placa de "tiempo 0"). Todas las placas se incuban a 37° en  $CO_2$  al 5% humidificado en aire durante aproximadamente 24 horas.

En el día 2, los compuestos para la prueba se diluyen y se adicionan a los pozos. Los compuestos se disuelven en DMSO a 10 mg/mL. Para cada compuesto, se preparan nueve diluciones duplicadas en serie en DMSO. Diez  $\mu$ L de cada dilución en DMSO se transfiere a 100  $\mu$ L de medio, se mezcla bien, y después se transfieren 5  $\mu$ L de esta dilución en cuadruplicado a los pozos que contienen las células. La concentración alta final de cada compuesto es por lo regular de 5  $\mu$ M. Las placas se regresan al incubador durante tres días. Al momento de la adición del fármaco a las placas experimentales, la prueba MTS se corre en la placa de "tiempo 0". Esto produjo el "valor MTS de tiempo 0" que se relaciona con el número de células viables por pozo en el momento de la adición del

148

fármaco.

Después de tres días de cultivo con los compuestos de prueba (día 5 global), la prueba MTS se hace en todos los pozos de las placas experimentales. Los valores de la absorbancia de los pozos de la muestra cuadruplicada se promedian y dividen por el promedio de los valores del "tiempo 0". El promedio de los pozos de control sin el fármaco, dividido por el promedio del valor de "tiempo 0", dio el aumento relativo máximo en el rendimiento de color de MTS debido al crecimiento celular durante los tres finales del cultivo. El promedio de los pozos de control con concentración de fármaco alta, dividido por el valor en "tiempo 0", dio el rendimiento de color relativo mínimo para las células que murieron completamente. Los nueve valores para cada compuesto se grafican contra la concentración, y la concentración que produjo la mitad del rendimiento de color relativo entre el máximo y el mínimo se toma como el valor  $IC_{50}$ . Los compuestos más potentes tuvieron los valores  $IC_{50}$  más bajos.

#### 4. Procedimiento de la prueba farmacológica estándar de polimerización de tubulina

Se hacen dos variaciones de este procedimiento, una usando tubulina rica en MAP y una usando tubulina pura.

La tubulina rica en MAP se disuelve en amortiguador PEM

150

enfriado con hielo que contiene GTP 1 mM (amortiguador GPEM) a una concentración de 1.3 mg/mL. La solución se centrifuga a la velocidad superior en una microcentrífuga 5415C modelo Eppendorf (Brinkmann Instruments, Westbury, NY) durante 10 min a 4° inmediatamente antes del uso. La solución de tubulina se adiciona a los pozos de una placa de 96 pozos de ½ área (Costar No. 3696, Corning, Inc., Corning, NY) que ya contiene los compuestos de interés. Cada compuesto se prueba por duplicado a una concentración final 0.3 μM en un volumen de 110 μL por pozo. La concentración de DMSO final en todos los pozos es de 0.3%. Las reacciones de control, que recibieron únicamente el compuesto solvente, se hacen por cuadruplicado. La placa se coloca en un lector de placa SpectraMax Plus (Molecular Devices Corp. Sunnyvale, CA) colocada en el termostato a 24° y se determina cada minuto durante 60 minutos la absorbancia de cada pozo a 340 nm, una medida de la aparición de turbidez debido a la formación del polímero de tubulina. La absorbancia al tiempo 0 para cada pozo se sustrae de cada una de las lecturas de la absorbancia subsecuente para tal pozo y después se promedian los duplicados.

El procedimiento con la tubulina pura es similar excepto por los siguientes cambios. La tubulina pura se disuelve en amortiguador PEM frío que contiene 10% de glicerol y GTP no acidificado a una concentración de 1.5 a 1.8 mg/mL (15 a 18

$\mu\text{M}$ ). El sobrenadante después de la centrifugación se distribuye en una placa de 96 pozos que ya contiene los compuestos. Cada compuesto se prueba por duplicado en seis diluciones triplicadas en serie comenzando a  $24.3 \mu\text{M}$ . La placa lectora se coloca en el termostato a  $35^\circ$ .

##### 5. Procedimiento de la prueba farmacológica estándar de unión competitiva.

La unión de los ejemplos de esta invención a la tubulina altamente purificada se estudia por los métodos de inhibición competitiva. El heterodímero de  $\alpha$ -tubulina contiene los sitios de unión para las tres clases principales de los agentes farmacológicos de microtúbulo activo: taxanos, agentes de sitio vinca/péptido, y agentes de sitio de colquicina. Para estudiar la posible competición en los sitios de vinca/péptido y colquicina, las incubaciones se hacen bajo las condiciones que no favorecen la polimerización debido a que la vinblastina y la colquicina se unen de preferencia a un heterodímero no polimerizado. Por una parte, para estudiar la posible competición en el sitio de taxano, la tubulina polimerizada (microtúbulos) se usa debido a que el paclitaxel se une de preferencia a los microtúbulos.

La tubulina altamente purificada se disuelve en amortiguador PEM sin GTP y se usa a una concentración final de 1.0 a 1.3 mg/mL (10 a 13  $\mu\text{M}$ ). A la solución de tubulina se

151

adicionan diferentes concentraciones de los ejemplos de esta invención hasta una concentración más alta de 100  $\mu\text{M}$  y [ $^3\text{H}$ ]vinblastina o [ $^3\text{H}$ ]colquicina a concentraciones finales de 100 nM ó 50 nM, respectivamente. Estas soluciones se incuban a 24° durante 1 h y después se aplican a columnas MicroSpin G-50 que se centrifugan durante 2 min a 3000 rpm en una microcentrífuga Eppendorf 5415C. Una alícuota de cada efluente de la columna (que contiene tubulina y el radioligando unido) se mezcla con el fluido de centelleo y se cuentan en un espectrómetro de centelleo líquido. Los controles incluyeron las muestras sin competidor, y las muestras con vincristina no marcada, colquicina o paclitaxel. La capacidad del competidor de inhibir la unión del radioligando se expresa como un porcentaje del control de unión en ausencia de cualquier competidor.

Para la competición con [ $^3\text{H}$ ]paclitaxel, la tubulina altamente purificada se disuelve en amortiguador PEM que contiene glutamato 0.75 M y dideoxi-GTP 25  $\mu\text{M}$ ; la concentración final de la proteína es de 0.25 a 0.35 mg/mL (2.5 a 3.5  $\mu\text{M}$ ). Estas condiciones promueven la rápida formación de polímeros de microtúbulo estables, cortos (Hamel, E., del Campo, A.A., and 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

152

incuba durante 30 a 37° para permitir que se formen los microtúbulos. Después [<sup>3</sup>H]paclitaxel (concentración final de 2.1  $\mu$ M, 1.2 Ci/mmol) y el competidor (concentración final de 20  $\mu$ M, excepto 5  $\mu$ M para el paclitaxel no marcado) se adicionan a alícuotas de la solución de tubulina polimerizada y la incubación a 37° se continúa durante otros 30 min. Los controles incluyeron las muestras sin competidor, y las muestras con vincristina no marcada, colquicina o paclitaxel. Las reacciones después se centrifugan a la velocidad superior en una microcentrífuga Eppendorf 5415C durante 20 min a temperatura ambiente para granular la proteína de microtúbulo. Se mezclan alícuotas por triplicado de cada sobrenadante con el fluido de centelleo y se cuentan en un espectrómetro de centelleo líquido. De la cantidad de radioactividad en los sobrenadantes y la radioactividad de inicio total medida, se calcula la cantidad de [<sup>3</sup>H]paclitaxel unida a la proteína de microtúbulo granulada. La capacidad de cada competidor para inhibir la unión del radioligando a la proteína granulada se expresa como un por ciento de los controles sin ningún competidor.

#### 6. Procedimiento de prueba farmacológica estándar del análisis del ciclo celular.

Se cosechan células HeLa por tripnización, se lavan, se cuentan y distribuyen a pozos de placas de 12 pozos a 125,000

154

153

células por pozo en un medio de 2 mL. Las células se cultivan durante la noche. Las diluciones del compuesto se hacen en DMSO y se adicionan alícuotas de 10  $\mu$ L a cada pozo para dar las concentraciones finales deseadas. Las células se continúan en cultivo durante 18 h después de la adición del compuesto, después las células se cosechan en cada pozo (teniendo cuidado de recuperar las células adherentes y no adherentes) y se procesan usando el kit Cycle TEST PLUS (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, CA). La citometría de flujo se hace con un instrumento FACSort (Becton Dickinson).

7. Actividad antitumoral en el procedimiento de prueba farmacológica estándar en ratones atímicos que portan xenoinjertos de tumor de humano

La capacidad de los compuestos de esta invención de inhibir el crecimiento tumoral en animales se estudia en la prueba farmacológica estándar de xenoinjerto de ratones atímicos. Se obtienen ratones nu/nu hembra en un origen albino cruzado en Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Los animales se inyectan subcutáneamente sobre el flanco con la suspensión celular tumoral deseada. Varios días después, los ratones con tumores de aproximadamente 150 mm<sup>3</sup> se seleccionan de los inyectados (organizados) y distribuidos aleatoriamente en grupos de 5-10. El día de la organización

155

se llama día 0. Los compuestos de la invención, por lo regular formulados en solución salina (se observan las excepciones en las tablas), se administran a los animales por inyección intravenosa o gavage oral en diferentes esquemas comenzando en el día 0 ó 1, como se observa en las tablas. El grupo de control en cada experimento se dosifica con el vehículo en el mismo esquema. El tamaño del tumor se mide cada 3-7 días con calibradores en dos dimensiones ortogonales y el volumen del tumor se calcula de la fórmula volumen =  $[(\text{longitud} \times \text{ancho})^2/2]$ .

El tumor/control (T/C) se obtiene dividiendo el volumen del tumor medio del grupo tratado por el volumen del tumor medio del grupo de control en cada día de la medición. Se define una dosis de tratamiento como activa si se produce una T/C estadísticamente significativa de 0.50 o menos. Un valor  $p < 0.05$ , determinado por la prueba  $t$  de Student de un sentido, se requiere para la significación estadística. Una dosis de tratamiento se define como tóxica si más de 10% de los animales mueren de una toxicidad relacionada con el compuesto.

### Resultados

#### 1. Procedimiento de prueba farmacológica estándar de citotoxicidad

##### 1.1. Con células COLO 205

155

COLO 205 es una línea celular de carcinoma de colon de humano que se usa para la prueba competitiva de los ejemplos de esta invención y varios compuestos de referencia. Esta línea es sensible a paclitaxel y vincristina. Como se muestra en la Tabla 1, por ejemplo, el ejemplo 32 tiene un valor  $IC_{50}$  de 6.6 nM.

Tabla 1

*Actividad de los ejemplos representativos de la invención y los compuestos de referencia en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de citotoxicidad MTS con células<sup>1</sup> COLO 205*

| Ejemplo o compuesto de referencia | Sal              | $IC_{50}$ (nM) | SD | n  |
|-----------------------------------|------------------|----------------|----|----|
| 1                                 |                  | 41             | 13 | 8  |
| 1a                                | Sal de HCl       | 56             | 9  | 11 |
| 2                                 |                  | 32             | 10 | 23 |
| 2a                                | Sal de HCl       | 31             | 10 | 11 |
| 2c                                | Sal de Succinato | 38             | -  | 1  |
| 3                                 |                  | 25             | 9  | 7  |

157

| Ejemplo o compuesto de referencia | Sal        | IC <sub>50</sub> (nM) | SD  | n  |
|-----------------------------------|------------|-----------------------|-----|----|
| 3a                                | Sal de HCl | 29                    | 7   | 3  |
| 4a                                | Sal de HCl | 53                    | 16  | 10 |
| 5                                 |            | 452                   | 71  | 3  |
| 6                                 |            | 155                   | 17  | 3  |
| 7                                 |            | 29                    | 17  | 3  |
| 8                                 |            | 48                    | 6   | 2  |
| 9                                 |            | 44                    | 13  | 3  |
| 10                                |            | 113                   | 12  | 2  |
| 11                                |            | 89                    | 34  | 3  |
| 11a                               | Sal de HCl | 51                    | 30  | 3  |
| 12                                |            | 326                   | 116 | 3  |
| 13                                |            | 262                   | 18  | 2  |
| 14                                |            | 881                   | 186 | 2  |
| 15                                |            | 276                   | 53  | 2  |
| 16                                |            | 581                   | 157 | 2  |
| 17                                |            | 245                   | 118 | 4  |
| 18                                |            | 192                   | 72  | 3  |
| 19                                |            | 422                   | 175 | 2  |

| Ejemplo o compuesto de referencia | Sal        | IC <sub>50</sub> (nM) | SD  | n  |
|-----------------------------------|------------|-----------------------|-----|----|
| 20                                |            | 67                    | 12  | 5  |
| 21                                |            | 151                   | 19  | 3  |
| 22                                |            | 1671                  | 34  | 2  |
| 23                                |            | 719                   | 185 | 2  |
| 24                                |            | 1728                  | 138 | 2  |
| 25                                |            | 96                    | 21  | 6  |
| 26                                |            | 665                   | 103 | 2  |
| 27                                |            | 1568                  | 81  | 2  |
| 28                                |            | 785                   | 64  | 2  |
| 29                                |            | 433                   | 74  | 2  |
| 30                                |            | 30                    | 5   | 5  |
| 31                                |            | 19                    | 8   | 6  |
| 32                                | Sal de TFA | 6.6                   | 2   | 5  |
| 33                                |            | 126                   | 1   | 2  |
| Paclitaxel                        |            | 3.3                   | 1   | 20 |
| Vincristina                       |            | 2.6                   | 0.5 | 7  |

<sup>1</sup> Los valores IC<sub>50</sub> y las desviaciones estándar son del número indicado de experimentos independientes.

158

### 1.2. Con Células KB, KB-8-5 y KB-V1

Las líneas KB expresan cantidades diferentes del bombeo de la membrana P-glucoproteína (MDR1) que produce resistencia a la acción de muchos compuestos citotóxicos, incluyendo el paclitaxel y vincristina. La línea KB parental no expresa P-glucoproteína, KB-8-5 expresa niveles moderados de la proteína y KB-V1 expresa niveles muy altos. La capacidad de la P-glucoproteína de reconocer y exportar un agente citotóxico potencial puede inferirse del cambio en los valores  $IC_{50}$  de estas líneas (Loganzo, F., Discafani, C.M., Annable, T., Beyer, C., Musto, S., Hari, M., Tan, X., Hardy, C., Hernandez, R., Baxter, M., Singanallore, T., Khafizova, G., Poruchynsky, M.S., Fojo, T., Nieman, J.A., Ayral-Kaloustian, S., Zask, A., Andersen, R.J., and 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 se reconoce un compuesto por la P-glucoproteína, su valor  $IC_{50}$  aumentará sustancialmente (varios cientos de veces) que van de KB a KB-8-5 a KB-V1; si no se reconoce un compuestos, tendrá valores  $IC_{50}$  similares (3 veces o menos de diferencia) en toas las tres líneas. Por ejemplo, como se muestra en la Tabla 2, las células KB-8-5 son moderadamente resistentes al paclitaxel (19 veces), la vincristina (11 veces), colquicina (3.4 veces)

160

y doxorubicina (3.0 veces). Ejemplos representativos de esta invención (Nos. 1, 2a, 4a, 20, 25, 30, 32) muestran un cambio menor de 2 veces en los valores  $IC_{50}$ .

Pueden determinarse aún ligeras interacciones de los compuestos con P-glucoproteína con la línea KB-V1, que expresa un nivel de esta proteína mayor que el típicamente encontrado en las 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., and Pastan, I. Expression of a multidrug resistance gene in human cells. J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda), 81: 116-124, 1989). Las células KB-V1 son altamente resistentes a paclitaxel (>345 veces), vincristina (>156 veces), colquicina (116 veces), mitoxantrona (77 veces) y doxorubicina (>130 veces), los ejemplos representativos de esta invención (Nos. 20, 25, 30) muestran un cambio menor de 3 veces en  $IC_{50}$  comparado con la línea KB parental. Esto indica que estos compuestos no se reconocen del todo por la P-glucoproteína y, por lo tanto, que estos compuestos superan completamente la resistencia mediada por la P-glucoproteína a matar las células. Los ejemplos representativos de la invención (Nos. 1a, 2a, 3a, 4a, 32) muestran reconocimiento por P-glucoproteína.

Tabla 2

Actividad de los ejemplos representativos de la invención y compuestos de referencia en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de citotoxicidad MTS con células KB, KB-8.5 y KB-VI.

| Ejemplo o<br>Compuesto<br>de<br>referencia | Sal        | IC <sub>50</sub> (nM) <sup>1</sup> |           |        | Relación <sup>2</sup> |       |
|--------------------------------------------|------------|------------------------------------|-----------|--------|-----------------------|-------|
|                                            |            | KB                                 | KB<br>8.5 | KB VI  | 8.5/KB                | VI/KB |
| 1a                                         | Sal de HCl | 28                                 | 62        | 103    | 2.2                   | 3.7   |
| 2a                                         | Sal de HCl | 24                                 | 64        | 1,117  | 2.7                   | 48    |
| 3a                                         | Sal de HCl | 18                                 | 69        | 2,147  | 3.8                   | 119   |
| 4a                                         | Sal de HCl | 24                                 | 58        | 162    | 2.5                   | 7     |
| 20                                         |            | 57                                 | 66        | 73     | 1.2                   | 1.3   |
| 25                                         |            | 59                                 | 67        | 165    | 1.1                   | 2.8   |
| 30                                         |            | 72                                 | 127       | 97     | 1.8                   | 1.3   |
| 32                                         | Sal de TFA | 11                                 | 15        | 108    | 1.4                   | 9.9   |
| Paclitaxel                                 |            | 2.9                                | 56        | >1,000 | 19                    | >345  |
| Vincristina                                |            | 6.4                                | 72        | >1,000 | 11                    | >156  |
| Colquicina                                 |            | 18                                 | 59        | 2,038  | 3.4                   | 116   |

| Ejemplo o<br>Compuesto de<br>referencia | Sal | IC <sub>50</sub> (nM) <sup>1</sup> |           |        | Relación <sup>2</sup> |       |
|-----------------------------------------|-----|------------------------------------|-----------|--------|-----------------------|-------|
|                                         |     | KB                                 | KB<br>8.5 | KB VI  | 8.5/KB                | VI/KB |
| Camptotecina                            |     | 24                                 | 33        | 39     | 1.4                   | 1.6   |
| Mitoxantrona                            |     | 25                                 | 27        | 1,927  | 1.1                   | 77    |
| Doxorrubicina                           |     | 23                                 | 70        | >3,000 | 3.0                   | >130  |

<sup>1</sup>Los valores IC<sub>50</sub> son las medias de 2 experimentos independientes.

<sup>2</sup>Relación = IC<sub>50</sub> sobre células KB 8.5 ó KB VI/IC<sub>50</sub> en células KB. Una relación de aproximadamente 1 indica que no hay resistencia.

### 1.3. (Con células HL-60 y HL-60/ADR)

Las células HL-60/ADR sobre-expresan la proteína MRP1 de resistencia a multifármacos que media la resistencia a algunos quimioterapéuticos (Gottesman, M.M., Fojo, T., and Bates, S.E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nature Rev. Cancer, 2: 48-58, 2002). Los valores IC<sub>50</sub> de los ejemplos representativos de esta invención, así como los compuestos de referencia, en HL-60/ADR se comparan con los valores en la línea HL-60 parental sensible. Los resultados, mostrados en la Tabla 3, indican

que mientras que las células HL-60/ADR muestran resistencia a la vincristina (8.2 veces), la colquicina (7.4 veces), mitoxantrona (17 veces) y doxorrubicina (93 veces), estas células no muestran resistencia a ninguno de los ejemplos representativos de la invención. Esto indica que los compuestos de esta invención no se reconocen por MRP1 y, por lo tanto, superan la resistencia celular mediada por este transportador.

Tabla 3

Actividad de los ejemplos representativos de la invención y compuestos de referencia en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de citotoxicidad MTS con células HL-60 y HL-60/AR.

| Ejemplo o<br>Compuesto de<br>referencia | Sal        | IC <sub>50</sub> (nM) <sup>1</sup> |           | Relación <sup>2</sup> |
|-----------------------------------------|------------|------------------------------------|-----------|-----------------------|
|                                         |            | HL-60                              | HL-60/ADR |                       |
| 1a                                      | Sal de HCl | 71                                 | 63        | 0.89                  |
| 2a                                      | Sal de HCl | 43                                 | 47        | 1.1                   |
| 3a                                      | Sal de HCl | 26                                 | 21        | 0.81                  |
| 4a                                      | Sal de HCl | 52                                 | 34        | 0.65                  |
| 20                                      |            | 155                                | 74        | 0.48                  |

| Ejemplo o<br>Compuesto de<br>referencia | Sal        | IC <sub>50</sub> (nM) <sup>1</sup> |           | Relación <sup>2</sup> |
|-----------------------------------------|------------|------------------------------------|-----------|-----------------------|
|                                         |            | HL-60                              | HL-60/ADR |                       |
| 25                                      |            | 104                                | 68        | 0.65                  |
| 30                                      |            | 55                                 | 52        | 0.94                  |
| 32                                      | Sal de TFA | 7.1                                | 6.6       | 0.92                  |
| Paclitaxel                              |            | 5.7                                | 6.4       | 1.1                   |
| Vincristina                             |            | 2.5                                | 20        | 8.2                   |
| Colquicina                              |            | 9.3                                | 69        | 7.4                   |
| Camptotecina                            |            | 12                                 | 17        | 1.4                   |
| Mitoxantrona                            |            | 9.5                                | 161       | 17                    |
| Doxorrubicina                           |            | 23                                 | 2,085     | 93                    |

<sup>1</sup>Los valores IC<sub>50</sub> son las medias de 2 experimentos independientes.

<sup>2</sup>Relación = IC<sub>50</sub> sobre células HL-60/ADR/IC<sub>50</sub> en células HL-60. Una relación de aproximadamente 1 indica que no hay resistencia.

#### 1.4. Con células S1 y S1-M1

Las células S1-M1 sobreexpresan el transportador MXR que media la resistencia a algunos quimioterapéuticos (Gottesman, M.M., Fojo, T., and Bates, S.E. Multidrug resistance in

164

cancer: role of ATP-dependent transporters. Nature Rev. Cancer, 2: 48-58, 2002). Los valores  $IC_{50}$  de los ejemplos representativos de esta invención, así como los ejemplos de referencia, en S1-M1 se comparan con los valores en la línea S1 parental sensible. Los resultados, mostrados en la Tabla 4, indican que mientras que las células S1-M1 muestran resistencia a mitoxantrona (>300 veces) y doxorubicina (74 veces), no muestran resistencia a los ejemplos representativos de la invención. 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 los ejemplos representativos de la invención y compuestos de referencia en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de citotoxicidad MTS con células S1 y S1-M1.

| Ejemplo o<br>Compuesto de<br>referencia | Base<br>libre/sal | $IC_{50}$ (nM) <sup>1</sup> |       | Relación <sup>2</sup> |
|-----------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------|-----------------------|
|                                         |                   | S1                          | S1-M1 |                       |
| 1a                                      | Sal de HCl        | 73                          | 75    | 1.0                   |
| 2a                                      | Sal de HCl        | 70                          | 69    | 1.0                   |

166

165

| Ejemplo o<br>Compuesto de<br>referencia | Base<br>libre/sal | IC <sub>50</sub> (nM) <sup>1</sup> |        | Relación <sup>2</sup> |
|-----------------------------------------|-------------------|------------------------------------|--------|-----------------------|
|                                         |                   | S1                                 | S1-M1  |                       |
| 3a                                      | Sal de HCl        | 61                                 | 71     | 1.2                   |
| 4a                                      | Sal de HCl        | 72                                 | 73     | 1.0                   |
| 20                                      |                   | 85                                 | 91     | 1.1                   |
| 25                                      |                   | 106                                | 84     | 0.80                  |
| 30                                      |                   | 66                                 | 78     | 1.2                   |
| 32                                      | Sal de TFA        | 11                                 | 9.0    | 0.80                  |
| Paclitaxel                              |                   | 8.1                                | 4.4    | 0.54                  |
| Vincristina                             |                   | 5.6                                | 4.6    | 0.82                  |
| Colquicina                              |                   | 18                                 | 60     | 3.3                   |
| Camptotecina                            |                   | 8.9                                | 17     | 1.9                   |
| Mitoxantrona                            |                   | 10                                 | >3,000 | >300                  |
| Doxorrubicina                           |                   | 34                                 | 2,517  | 74                    |

<sup>1</sup>Los valores IC<sub>50</sub> son las medias de 2 experimentos independientes.

<sup>2</sup>Relación = IC<sub>50</sub> sobre células S1-M1/IC<sub>50</sub> en células S1. Una relación de aproximadamente 1 indica que no hay resistencia.

167

## 2. Efectos de los compuestos sobre la polimerización de tubulina rica en MAP y pura *in vitro*.

En esta prueba, las reacciones de control con la tubulina rica en MAP muestran un perfil de absorbancia en forma de S caracterizado por tres fases: primera, una fase de retraso durante la cual no se presenta cambio en la absorbancia; segunda, una fase de polimerización en la que aumenta la absorbancia; y tercera, una fase de meseta en la que la absorbancia ha alcanzado un máximo y se presenta poco cambio o no se presenta. Los mejoradores de la polimerización tales como paclitaxel y docetaxel acortan o eliminan la fase de retraso, aumentan la velocidad de la fase de polimerización y a menudo aumentan la altura de la meseta. Los inhibidores de la polimerización, tales como vincristina y colquicina reducen o previenen el aumento de la absorbancia. Los compuestos de esta invención tienen un efecto similar a taxano sobre la reacción de polimerización. Esto se ha expresado cuantitativamente en la Tabla 5 dividiendo la  $A_{340}$  media de cada muestra a 20 min por la  $A_{340}$  media del control a 20 min, para dar un mejoramiento de una vez sobre el control. El paclitaxel muestra un factor de mejoramiento de 8.5. Los ejemplos de esta invención tienen factores que oscilan hasta 8.1, con la mayoría en el intervalo de 5-6 veces. La vincristina dio un factor de mejoramiento de 0 debido a que inhibió completamente la

polimerización de la tubulina rica en MAP.

Tabla 5

Actividad de los ejemplos representativos de la invención y compuestos de referencia en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de polimerización de tubulina con tubulina rica en MAP.

| Ejemplo | Sal        | <u>Compuesto A<sub>340</sub></u><br>Control A <sub>340</sub> |
|---------|------------|--------------------------------------------------------------|
| 1a      | Sal de HCl | 6.1                                                          |
| 2       |            | 5.8                                                          |
| 3       |            | 6.7                                                          |
| 4a      | Sal de HCl | 8.1                                                          |
| 6       |            | 6.7                                                          |
| 7       |            | 6.4                                                          |
| 8       |            | 6.2                                                          |
| 9       |            | 5.8                                                          |
| 10      |            | 6.3                                                          |
| 11a     | Sal de HCl | 6.8                                                          |
| 12      |            | 2.9                                                          |
| 13      |            | 5.4                                                          |
| 14      |            | 1.5                                                          |

| Ejemplo     | Sal | <u>Compuesto A<sub>340</sub></u> |
|-------------|-----|----------------------------------|
|             |     | Control A <sub>340</sub>         |
| 15          |     | 5.5                              |
| 16          |     | 2.4                              |
| 17          |     | 4.8                              |
| 18          |     | 5.8                              |
| 22          |     | 1.2                              |
| 23          |     | 4.2                              |
| 24          |     | 1.2                              |
| 25          |     | 7.2                              |
| 26          |     | 4.6                              |
| Paclitaxel  |     | 8.5                              |
| Vincristina |     | 0.0                              |
| Control     |     | 1.0                              |

La tubulina pura sin GTP adicionado no muestra polimerización en las reacciones de control. El Docetaxel y a un grado mucho menor, el paclitaxel, son capaces de inducir la polimerización de la tubulina pura bajo estas condiciones. Varios de los ejemplos de esta invención también inducen la polimerización de la tubulina pura sin GTP de una manera similar al docetaxel. La tabla 6 muestra la absorbancia media

en cuatro intervalos después del inicio de las reacciones para una sola concentración de compuesto. En esta concentración (24.3  $\mu\text{M}$ ) de docetaxel y los ejemplos representativos 1a, 2a, 3a, 4a, 11a, 25 y 32 causan un rápido aumento en la absorbancia dentro de los primeros 5 minutos de reacción hasta una meseta. Todos estos siete experimentos también causaron un aumento menor y menos rápido a 8.1  $\mu\text{M}$ , pero no tuvieron efecto a 2.7  $\mu\text{M}$ . El docetaxel, por otro lado, indujo un pequeño aumento en la absorbancia aun a 0.1  $\mu\text{M}$ .

Tabla 6

*Actividad de los ejemplos representativos de la invención y compuestos de referencia en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de polimerización de tubulina con tubulina pura.*

| Compuesto  | A <sub>340</sub> a |       |        |        |        |
|------------|--------------------|-------|--------|--------|--------|
|            | 0 min              | 5 min | 10 min | 15 min | 20 min |
| Control    | 0                  | 0     | 0      | 0      | 0      |
|            |                    |       |        |        |        |
| Ejemplo 1a | 0                  | 0.22  | 0.23   | 0.22   | 0.21   |
| Ejemplo 2a | 0                  | 0.25  | 0.24   | 0.23   | 0.22   |
| Ejemplo 3a | 0                  | 0.19  | 0.20   | 0.20   | 0.20   |

| Compuesto   | A <sub>340</sub> a |       |        |        |        |
|-------------|--------------------|-------|--------|--------|--------|
|             | 0 min              | 5 min | 10 min | 15 min | 20 min |
| Control     | 0                  | 0     | 0      | 0      | 0      |
| Ejemplo 4a  | 0                  | 0.14  | 0.16   | 0.16   | 0.15   |
| Ejemplo 11a | 0                  | 0.24  | 0.24   | 0.23   | 0.22   |
| Ejemplo 20  | 0                  | 0.03  | 0.03   | 0.03   | 0.03   |
| Ejemplo 25  | 0                  | 0.22  | 0.23   | 0.22   | 0.22   |
| Ejemplo 30  | 0                  | 0.02  | 0.01   | 0.01   | 0.01   |
| Ejemplo 32  | 0                  | 0.26  | 0.26   | 0.25   | 0.25   |
|             |                    |       |        |        |        |
| Paclitaxel  | 0                  | 0     | 0      | 0.01   | 0.01   |
| Docetaxel   | 0                  | 0.20  | 0.20   | 0.20   | 0.20   |
| Vincristina | 0                  | 0.01  | 0.01   | 0      | 0      |
| Colquicina  | 0                  | 0     | 0      | 0      | 0      |

### 3. Unión de los compuestos a tubulina

El sitio sobre la tubulina de cerebro de bovino altamente purificado a los cuales los compuestos de esta invención se unen, se determina por estudios de inhibición competitiva con los ligandos radioactivos [<sup>3</sup>H]vinblastina, [<sup>3</sup>H]colquicina y [<sup>3</sup>H]paclitaxel. Los resultados, mostrados en la Tabla 7, indican que todos los compuestos probados inhiben la unión de [<sup>3</sup>H]vinblastina al heterodímero de tubulina (11-

171

19% de control), pero no inhiben la unión de [ $^3\text{H}$ ]colquicina al heterodímero de tubulina o de [ $^3\text{H}$ ]paclitaxel a los microtúbulos. Esta es una fuerte evidencia de que estos compuestos se unen en el sitio vinca/péptido de la tubulina y no en los sitios de la colquicina o taxano. La mayoría de los compuestos tratados en realidad mejoran la unión de [ $^3\text{H}$ ]colquicina por 12-34% por encima del nivel de control. Esto sugiere la unión de estos compuestos al sitio vinca/péptido puede inducir un cambio conformacional en la molécula de proteína que resulta en la unión de colquicina mejorada. Este cambio parece que no es inducido por la vincristina misma. Entre los compuestos de control probados, la vincristina inhibió la unión de [ $^3\text{H}$ ]vinblastina, pero no de la [ $^3\text{H}$ ]colquicina, y la colquicina inhibió la unión de la [ $^3\text{H}$ ]colquicina, pero no de la [ $^3\text{H}$ ]vinblastina. La vincristina y la colquicina también pareció que inhiben la unión de [ $^3\text{H}$ ]paclitaxel a los microtúbulos; sin embargo, esto no es debido a la competición de la unión sino a la despolimerización de los microtúbulos a los que se une [ $^3\text{H}$ ]paclitaxel. Es claro que los compuestos de esta invención no reducen la unión de [ $^3\text{H}$ ]paclitaxel a los microtúbulos, lo que indica que ni compiten con [ $^3\text{H}$ ]paclitaxel para la unión ni despolimerizan los microtúbulos a los que el [ $^3\text{H}$ ]paclitaxel se une.

173

Tabla 7

Actividad de los ejemplos representativos de la invención y compuestos de referencia en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de la unión competitiva<sup>1</sup>.

| Competidor  | Ligando radioactivo          |                 |                             |                 |                             |                 |
|-------------|------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|
|             | [ <sup>3</sup> H]Vinblastina |                 | [ <sup>3</sup> H]Colquicina |                 | [ <sup>3</sup> H]Paclitaxel |                 |
|             | Media <sup>2</sup>           | SD <sup>2</sup> | Media <sup>2</sup>          | SD <sup>2</sup> | Media <sup>3</sup>          | SD <sup>3</sup> |
| Control     | 100                          |                 | 100                         |                 | 100                         |                 |
|             |                              |                 |                             |                 |                             |                 |
| Ejemplo 1a  | 12                           | 1.7             | 129                         | 9.7             | 108                         | 5.6             |
| Ejemplo 2a  | 11                           | 1.1             | 122                         | 17.7            | 104                         | 2.1             |
| Ejemplo 3a  | 11                           | 0.5             | 134                         | 12.8            | 105                         | 4.1             |
| Ejemplo 4a  | 15                           | 3.6             | 134                         | 15.5            | 104                         | 3.1             |
| Ejemplo 11a | 12                           | 1.1             | 121                         | 9.7             | 107                         | 0               |
| Ejemplo 20  | 19                           | 1.5             | 98                          | 2.9             | 104                         | 3.1             |
| Ejemplo 25  | 14                           | 1.5             | 126                         | 12.6            | 99                          | 5.9             |
| Ejemplo 30  | 14                           | 1.5             | 112                         | 4.7             | 91                          | 1.8             |
| Ejemplo 32  | 15                           | 1.9             | 94                          | 7.1             | 93                          | 2.8             |
|             |                              |                 |                             |                 |                             |                 |
| Vincristina | 5                            | 1.0             | 99                          | 7.9             | 22                          | 0.9             |

| Competidor | Ligando radioactivo           |                 |                              |                 |                              |                 |
|------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|
|            | [ <sup>3</sup> H] Vinblastina |                 | [ <sup>3</sup> H] Colquicina |                 | [ <sup>3</sup> H] Paclitaxel |                 |
|            | Media <sup>2</sup>            | SD <sup>2</sup> | Media <sup>2</sup>           | SD <sup>2</sup> | Media <sup>3</sup>           | SD <sup>3</sup> |
| Colquicina | 125                           | 12.6            | 6                            | 1.9             | 19                           | 0.2             |
| Paclitaxel | 92                            | 7.8             | 93                           | 12.3            | 35                           | 1.6             |

<sup>1</sup>Los resultados se expresan como por ciento de unión al control sin competidor.

<sup>2</sup>Los datos son de 1 (4 replicados) ó 2 (8 replicados) experimentos independientes.

<sup>3</sup>Los datos son de 1 a 4 experimentos independientes (3 a 12 replicados).

#### 4. Efecto de los compuestos sobre la progresión del ciclo celular.

Este procedimiento mide los porcentajes de las células en una población, que están en las fases G1, S y G2/M del ciclo celular. Usa teñido del núcleo celular con yoduro de propidio y análisis por citometría de flujo. El procedimiento también proporciona un estimado de la apoptosis causada por el tratamiento del fármaco mediante la medición de la aparición de las partículas con cantidades sub-G1 de ADN. A concentraciones altas (es decir, concentraciones mayores de

174

aproximadamente 5 X  $IC_{50}$ ) de los compuestos de microtúbulo activo interrumpen de manera característica las células en la fase G2/M del ciclo celular debido a la interrupción de los microtúbulos que comprenden el huso mitótico. Sin embargo, a concentraciones inferiores (cerca de los valores  $IC_{50}$ ) en algunas líneas celulares, por ejemplo, HeLa, los taxanos tales como paclitaxel y docetaxel inducen la apoptosis sustancial antes de que se observe un bloque G2/M (Jordan, M.A., Wendell, K., Gardiner, S., Derry, W.B., Copp, H., and Wilson, L. Mitotic block induced in HeLa cells by low concentrations of paclitaxel (Taxol) results in abnormal mitotic exit and apoptotic cell death. Cancer Res., 56: 816-825, 1996); este no es el caso con los despolarizadores del microtúbulo, tales como vincristina y colquicina. Los ejemplos representativos de esta invención se prueban en este procedimiento después de 18 h de cultivo con las células a múltiples concentraciones para ver si siguieron el patrón del "estabilizador" (taxano) o "desestabilizador" (vincristina, colquicina). Los resultados presentados en la Tabla 8 muestran que siguen el patrón del "estabilizador".

Por ejemplo, el ejemplo 1a mostró aproximadamente 70% de apoptosis a 40 nM, cerca de su  $IC_{50}$  en células HeLa, sin aumento en la fracción G2/M comparado con el control no tratado. Conforme la concentración aumento más de 40 nM, la fracción apoptótica disminuyó y aumento la fracción de G2/M.

176

175

Se observan patrones similares con los ejemplos 2a, 3a, y 4a y docetaxel. Sin embargo, la vincristina y la colquicina mostraron un aumento paralelo en las fracciones apoptótica y de G2/M y el grado de apoptosis a 18 h es mucho menor.

Tabla 8

*Actividad de los ejemplos representativos de la invención y compuestos de referencia en el procedimiento de prueba farmacológica estándar del análisis del ciclo celular con células HeLa.*

| Compuesto  | Conc. (nM) | Por ciento en la fase del ciclo celular |    |    |      |     |
|------------|------------|-----------------------------------------|----|----|------|-----|
|            |            | Apop <sup>1</sup>                       | G1 | S  | G2/M | >4N |
| Ejemplo 1a | 0          | 5                                       | 61 | 20 | 14   | 1   |
|            | 20         | 13                                      | 54 | 18 | 14   | 2   |
|            | 30         | 38                                      | 35 | 12 | 14   | 1   |
|            | 40         | 71                                      | 7  | 8  | 13   | 1   |
|            | 50         | 63                                      | 6  | 9  | 20   | 2   |
|            | 60         | 52                                      | 5  | 10 | 32   | 3   |
|            | 70         | 26                                      | 3  | 9  | 57   | 4   |
|            | 80         | 24                                      | 4  | 9  | 58   | 5   |
|            | 90         | 22                                      | 5  | 10 | 58   | 6   |

177

| Compuesto  | Conc. (nM) | Por ciento en la fase del ciclo celular |    |    |      |     |
|------------|------------|-----------------------------------------|----|----|------|-----|
|            |            | Apop <sup>1</sup>                       | G1 | S  | G2/M | >4N |
| Ejemplo 1a | 100        | 24                                      | 4  | 10 | 58   | 5   |
|            | 110        | 24                                      | 6  | 13 | 53   | 5   |
|            | 120        | 28                                      | 6  | 14 | 48   | 5   |
| Ejemplo 2a | 0          | 4                                       | 62 | 20 | 14   | 1   |
|            | 20         | 28                                      | 41 | 14 | 16   | 2   |
|            | 30         | 62                                      | 12 | 10 | 16   | 2   |
|            | 40         | 44                                      | 5  | 9  | 39   | 2   |
|            | 50         | 25                                      | 5  | 9  | 58   | 4   |
|            | 60         | 24                                      | 4  | 9  | 58   | 4   |
|            | 70         | 22                                      | 6  | 11 | 57   | 4   |
|            | 80         | 26                                      | 7  | 11 | 52   | 4   |
|            | 90         | 30                                      | 7  | 13 | 46   | 4   |
|            | 100        | 34                                      | 7  | 15 | 41   | 4   |
|            | 110        | 37                                      | 9  | 14 | 37   | 4   |
|            | 120        | 39                                      | 8  | 15 | 36   | 4   |
| Ejemplo 3a | 0          | 6                                       | 69 | 14 | 11   | 1   |
|            | 20         | 29                                      | 42 | 12 | 16   | 1   |
|            | 30         | 55                                      | 11 | 11 | 21   | 2   |
|            | 40         | 50                                      | 6  | 10 | 31   | 3   |
|            | 50         | 32                                      | 5  | 8  | 52   | 3   |

177

| Compuesto  | Conc. (nM) | Por ciento en la fase del ciclo celular |    |    |      |     |
|------------|------------|-----------------------------------------|----|----|------|-----|
|            |            | Apop <sup>1</sup>                       | G1 | S  | G2/M | >4N |
| Ejemplo 3a | 60         | 25                                      | 4  | 9  | 58   | 4   |
|            | 70         | 21                                      | 5  | 9  | 61   | 4   |
|            | 80         | 24                                      | 5  | 11 | 57   | 5   |
|            | 90         | 23                                      | 5  | 8  | 60   | 4   |
|            | 100        | 25                                      | 5  | 10 | 55   | 5   |
|            | 110        | 26                                      | 6  | 10 | 54   | 5   |
|            | 120        | 30                                      | 6  | 12 | 48   | 5   |
| Ejemplo 4a | 0          | 4                                       | 67 | 16 | 12   | 1   |
|            | 20         | 6                                       | 60 | 17 | 15   | 2   |
|            | 30         | 44                                      | 29 | 12 | 15   | 1   |
|            | 40         | 65                                      | 8  | 8  | 17   | 2   |
|            | 50         | 54                                      | 6  | 9  | 29   | 2   |
|            | 60         | 64                                      | 13 | 8  | 15   | 2   |
|            | 70         | 25                                      | 3  | 8  | 60   | 4   |
|            | 80         | 20                                      | 5  | 7  | 63   | 5   |
|            | 90         | 22                                      | 5  | 10 | 59   | 5   |
|            | 100        | 23                                      | 7  | 9  | 57   | 5   |
|            | 110        | 23                                      | 6  | 10 | 56   | 5   |
|            | 120        | 27                                      | 7  | 10 | 53   | 4   |

179

17b

| Compuesto   | Conc. (nM) | Por ciento en la fase del ciclo celular |    |    |      |     |
|-------------|------------|-----------------------------------------|----|----|------|-----|
|             |            | Apop <sup>1</sup>                       | G1 | S  | G2/M | >4N |
| Docetaxel   | 0          | 6                                       | 55 | 19 | 18   | 2   |
|             | 0.25       | 8                                       | 58 | 17 | 16   | 2   |
|             | 0.5        | 19                                      | 48 | 18 | 14   | 2   |
|             | 1          | 35                                      | 35 | 15 | 14   | 2   |
|             | 2          | 48                                      | 19 | 18 | 14   | 2   |
|             | 3          | 52                                      | 15 | 17 | 14   | 2   |
|             | 4          | 49                                      | 12 | 16 | 22   | 2   |
|             | 5          | 42                                      | 9  | 17 | 31   | 3   |
|             | 6          | 37                                      | 10 | 17 | 33   | 4   |
|             | 8          | 29                                      | 7  | 11 | 48   | 4   |
|             | 10         | 35                                      | 9  | 16 | 37   | 4   |
|             | 20         | 38                                      | 8  | 12 | 40   | 3   |
| Vincristina | 0          | 6                                       | 62 | 16 | 15   | 2   |
|             | 1          | 6                                       | 57 | 18 | 17   | 2   |
|             | 2          | 8                                       | 55 | 18 | 18   | 2   |
|             | 4          | 9                                       | 50 | 17 | 23   | 2   |
|             | 6          | 11                                      | 45 | 15 | 27   | 3   |
|             | 8          | 12                                      | 40 | 14 | 32   | 3   |
|             | 10         | 16                                      | 27 | 13 | 41   | 3   |

18c

179

| Compuesto   | Conc. (nM) | Por ciento en la fase del ciclo celular |    |    |      |     |
|-------------|------------|-----------------------------------------|----|----|------|-----|
|             |            | Apop <sup>1</sup>                       | G1 | S  | G2/M | >4N |
| Vincristina | 15         | 19                                      | 20 | 14 | 44   | 4   |
|             | 20         | 18                                      | 15 | 12 | 51   | 4   |
|             | 25         | 17                                      | 14 | 13 | 52   | 4   |
|             | 30         | 19                                      | 12 | 11 | 55   | 4   |
|             | 40         | 18                                      | 8  | 13 | 57   | 4   |
| Colquicina  | 0          | 4                                       | 57 | 17 | 19   | 2   |
|             | 5          | 6                                       | 60 | 17 | 16   | 2   |
|             | 10         | 7                                       | 59 | 16 | 18   | 2   |
|             | 12.5       | 7                                       | 55 | 18 | 18   | 2   |
|             | 15         | 9                                       | 50 | 17 | 23   | 2   |
|             | 17.5       | 9                                       | 51 | 18 | 21   | 2   |
|             | 20         | 13                                      | 40 | 18 | 28   | 2   |
|             | 25         | 14                                      | 36 | 20 | 27   | 3   |
|             | 30         | 14                                      | 27 | 20 | 36   | 3   |
|             | 40         | 11                                      | 16 | 22 | 48   | 4   |
|             | 50         | 11                                      | 11 | 18 | 56   | 4   |
|             | 100        | 15                                      | 11 | 16 | 55   | 3   |

<sup>1</sup>Apop = Apoptosis

181

180

##### 5. Actividad anti-tumoral *in vivo* de los compuestos

Se han hecho un número de experimentos con xenoinjertos de tumores de humano en ratones atímicos para evaluar la capacidad de los compuestos de esta invención de inhibir el crecimiento tumoral *in vivo*. La tabla 9 muestra los resultados para el ejemplo 2a con ratones que portan carcinoma de pulmón de células no pequeñas H157 (NSCLC). El compuesto inhibió el crecimiento tumoral a 25, 15 y 7.5 mg/kg cuando se dosificó intravenosamente en los días 0 y 6. En otro experimento con H157 NSCLC, la sal de succinato del ejemplo 2c es activa cuando se administra intravenosamente en los días 0 y 7 a 20 y 10 mg/kg (Tabla 10). El ejemplo 2a también inhibió el crecimiento de otro NSCLC, A549 (Tabla 11), a 25 y 20 mg/kg, pero no a 15 mg/kg, cuando se dosificó intravenosamente en los días 0, 6, 13 y 20. El ejemplo 2a inhibió el crecimiento de xenoinjertos de carcinoma de colon HT-29 como se muestra en la Tabla 12 cuando se administraron intravenosamente a 25 mg/kg en los días 1 y 7. Además, el ejemplo 2a inhibió el crecimiento de glioblastoma U87-MG cuando se administró oralmente como una sola dosis en el día 0 a 30, 20 y 10 mg/kg, pero no a 5 ó 2.5 mg/kg (Tabla 13). El ejemplo 2a también es activo contra el carcinoma de colon HCT-15 a 20 mg/kg cuando se dosificó intravenosamente en los días 1, 8 y 15 (Tabla 14). HCT-15 sobre-expresa la P-glucoproteína y es resistente a paclitaxel y vincristina.

182

Los ejemplos 1a, 2a, 3a y 4a se prueban contra xenoinjertos de melanoma LOX. Los resultados en la Tabla 15 muestran que todos los cuatro compuestos son activos a 6 y 3 mg/kg, pero no a 1 mg/kg, cuando se dosificaron intravenosamente en los días 1, 5, 9 y 13.

Los ejemplos 1a, 2a, 3a y 4a también se prueban contra carcinoma de colon DLD1. Este tumor sobre-expresa la P-glucoproteína y es resistente a los alcaloides de paclitaxel y vinca. El ejemplo 1 a 15 mg/kg y el ejemplo 2 a 20 mg/kg, son activos cuando se dosifican intravenosamente en los días 1, 5, 9 y 13 (Tabla 16).

Los ejemplos 3a y 9 se prueban contra xenoinjertos de glioblastoma U-87 MG (Tabla 17). Con la dosificación oral, el ejemplo 3a es activo a 40, 20 y 10 mg/kg y el ejemplo 9 es activo a 20 mg/kg.

El ejemplo 4 inhibió el crecimiento del carcinoma de pulmón A549 como se muestra en la Tabla 18 cuando se administró intravenosamente q4dX8 a 40 mg/kg, pero no a 20 ó 10 mg/kg.

Por último, el ejemplo 20 es activo contra xenoinjertos de carcinoma de colon de humano LoVo cuando se dosificó oralmente en los días 1, 7 y 14 a 50 y 30 mg/kg (Tabla 19). Cuando se dosificó de una manera idéntica, el ejemplo 32 es activo a 50 mg/kg, pero no a 30 mg/kg (Tabla 19).

182

Tabla 9

Actividad *in vivo* del Ejemplo 2a en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de xenoinjerto de tumor de humano con ratones que portan carcinoma de pulmón de células no pequeñas de humano H157.

| Compuesto  | Esquema<br>(días) | Ruta | Dosis<br>(mg/kg) | T/C en el día |       |        |        |
|------------|-------------------|------|------------------|---------------|-------|--------|--------|
|            |                   |      |                  | 0             | 7     | 11     | 14     |
| Ejemplo 2a | 0, 6              | IV   | 25               | 1.03          | 0.62* | 0.29** | 0.30** |
|            |                   |      | 15               | 1.02          | 0.55* | 0.44*  | 0.42** |

\*= p < 0.05

\*\* = p < 0.01

El vehículo es solución salina normal.

Tabla 10

Actividad *in vivo* del Ejemplo 2c en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de xenoinjerto de tumor de humano con ratones que portan carcinoma de pulmón de células no pequeñas de humano H157.

184

183

| Compuesto     | Esquema<br>(días) | Ruta | Dosis<br>(mg/k<br>g) | T/C en el día |      |        |       |       |        |
|---------------|-------------------|------|----------------------|---------------|------|--------|-------|-------|--------|
|               |                   |      |                      | 0             | 2    | 5      | 8     | 12    | 15     |
| Ejemplo<br>2c | 0, 7              | IV   | 20                   | 0.98          | 0.96 | 0.50** | 0.51* | 0.44* | 0.24** |
|               |                   |      | 10                   | 1.07          | 1.09 | 1.00   | 0.96  | 0.49* | 0.38*  |

\*= p < 0.05

\*\* = p < 0.01

El vehículo es solución salina normal.

Tabla 11

Actividad in vivo del Ejemplo 2a en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de xenoinjerto de tumor de humano con ratones que portan carcinoma de pulmón de células no pequeñas de humano A549.

| Compuesto     | Esquema<br>(días) | Ruta | Dosis<br>(mg/k<br>g) | T/C en el día |        |        |        |        |        |
|---------------|-------------------|------|----------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|               |                   |      |                      | 0             | 7      | 10     | 13     | 21     | 24     |
| Ejemplo<br>2a | 1, 7              | IV   | 25                   | 1.00          | 0.44** | 0.34** | 0.26** | 0.43** | 0.46** |

\*= p < 0.05

\*\* = p < 0.01

El vehículo es solución salina normal.

185

184

Tabla 12

Actividad *in vivo* del Ejemplo 2a en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de xenoinjerto de tumor de humano con ratones que portan carcinoma de colon de humano HT-29.

| Compuesto     | Esquema<br>(días) | Ruta | Dosis<br>(mg/kg) | T/C en el día |        |        |        |        |        |
|---------------|-------------------|------|------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|               |                   |      |                  | 0             | 7      | 10     | 13     | 21     | 24     |
| Ejemplo<br>2a | 1,7               | IV   | 25               | 1.00          | 0.44** | 0.34** | 0.26** | 0.43** | 0.46** |

\*\* =  $p < 0.01$

El vehículo es solución salina normal.

Tabla 13

Actividad *in vivo* del Ejemplo 2a en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de xenoinjerto de tumor de humano con ratones que portan glioblastoma de humano U87-MG.

186

185

| Compuesto | Esquema<br>(días) | Ruta | Dosis<br>(mg/kg) | T/C en el día |        |        |        |        |
|-----------|-------------------|------|------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|
|           |                   |      |                  | 0             | 4      | 8      | 11     | 14     |
| Ejemplo 2 | 0                 | PO   | 30               | 0.95          | 0.41** | 0.24** | 0.19** | 0.23** |
|           | 0                 | PO   | 20               | 0.97          | 0.59** | 0.38** | 0.28** | 0.30** |
|           | 0                 | PO   | 10               | 1.00          | 0.60** | 0.51** | 0.40** | 0.41** |
|           | 0                 | PO   | 5                | 1.02          | 0.71*  | 0.75*  | 0.65** | 0.68** |
|           | 0                 | PO   | 2.5              | 1.00          | 0.84   | 0.82   | 0.74*  | 0.74*  |

\* = p < 0.05

\*\* = p < 0.01

El vehículo es Klucel

Tabla 14

Actividad *in vivo* del Ejemplo 2a en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de xenoinjerto de tumor de humano con ratones que portan carcinoma de colon de humano HCT-15.

| Compuesto  | Esquema<br>(días) | Ruta | Dosis<br>(mg/kg) | T/C en el día |      |       |       |
|------------|-------------------|------|------------------|---------------|------|-------|-------|
|            |                   |      |                  | 0             | 7    | 13    | 20    |
| Ejemplo 2a | 1,8,15            | IV   | 25               | 1.00          | 0.78 | 0.60  | 0.44  |
|            |                   |      | 20               | 1.00          | 0.86 | 0.50* | 0.43* |
|            |                   |      | 10               | 1.00          | 0.81 | 1.03  | 0.75  |

\* = p < 0.05

187

186

\*\* = p < 0.01

El vehículo es solución salina normal

Nota: 2 a 5 ratones murieron en el grupo de 25 mg/kg.

Tabla 15

Actividad *in vivo* del Ejemplo 1a, 2a, 3a y 4a en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de xenoinjerto de tumor de humano con ratones que portan melanoma de humano LOX.

| Compuesto  | Esquema<br>(días) | Ruta | Dosis<br>(mg/kg) | T/C en el día |        |        |
|------------|-------------------|------|------------------|---------------|--------|--------|
|            |                   |      |                  | 0             | 7      | 13     |
| Ejemplo 1a | 1,5,9,1<br>3      | IV   | 6                | 1.00          | 0.12** | 0.07** |
|            |                   |      | 3                | 1.00          | 0.13** | 0.17*  |
|            |                   |      | 1                | 1.00          | 0.80   | 1.02   |
| Ejemplo 2a | 1,5,9,1<br>3      | IV   | 6                | 1.00          | 0.17** | 0.12** |
|            |                   |      | 3                | 1.00          | 0.31** | 0.36   |
|            |                   |      | 1                | 1.00          | 0.81   | 0.95   |
| Ejemplo 3a | 1,5,9,1<br>3      | IV   | 6                | 1.00          | 0.22** | 0.07** |
|            |                   |      | 3                | 1.00          | 0.34*  | 0.38   |
|            |                   |      | 1                | 1.00          | 0.77   | 0.85   |
| Ejemplo 4a | 1,5,9,1<br>3      | IV   | 6                | 1.00          | 0.21** | 0.14** |
|            |                   |      | 3                | 1.00          | 0.20** | 0.19** |
|            |                   |      | 1                | 1.00          | 0.80   | 0.79   |

188

187

\* = p < 0.05

\*\* = p < 0.01

El vehículo es solución salina normal.

Tabla 16

Actividad *in vivo* del Ejemplo 1a, 2a, 3a y 4a en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de xenoinjerto de tumor de humano con ratones que portan carcinoma de colon de humano DLD1.

| Compuesto     | Esquema<br>(días) | Ruta | Dosis<br>(mg/kg) | T/C en el día |        |        |      |
|---------------|-------------------|------|------------------|---------------|--------|--------|------|
|               |                   |      |                  | 0             | 7      | 14     | 21   |
| Ejemplo<br>1a | 1,5,9,1<br>3      | IV   | 20               | 1.00          | 0.31** | Tóxico | -    |
|               |                   |      | 15               | 1.00          | 0.21** | 0.25   | 0.31 |
|               |                   |      | 10               | 1.00          | 0.63   | 0.51   | 0.58 |
| Ejemplo<br>2a | 1,5,9,1<br>3      | IV   | 20               | 1.00          | 0.46*  | 0.33   | 0.53 |
|               |                   |      | 15               | 1.00          | 0.59   | 0.54   | 0.74 |
|               |                   |      | 10               | 1.00          | 0.66   | 0.65   | 0.72 |
| Ejemplo<br>3a | 1,5,9,1<br>3      | IV   | 25               | 1.00          | 0.59   | 0.46   | 0.60 |
|               |                   |      | 20               | 1.00          | 0.55   | 0.56   | 0.73 |
|               |                   |      | 10               | 1.00          | 0.77   | 0.75   | 0.84 |
| Ejemplo<br>4a | 1,5,9,1<br>3      | IV   | 25               | 1.00          | 0.63   | 0.49   | 0.48 |
|               |                   |      | 20               | 1.00          | 0.55   | 0.44   | 0.61 |
|               |                   |      | 10               | 1.00          | 0.56   | 0.68   | 0.74 |

\* = p < 0.05

\*\* = p < 0.01

El vehículo es solución salina normal

Tabla 17

Actividad *in vivo* del Ejemplo 3a y 9 en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de xenoinjerto de tumor de humano con ratones que portan glioblastoma de humano U87-MG.

| Compuesto     | Esquema<br>(días) | Ruta | Dosis<br>(mg/kg) | T/C en el día |      |        |        |        |        |
|---------------|-------------------|------|------------------|---------------|------|--------|--------|--------|--------|
|               |                   |      |                  | 0             | 3    | 7      | 10     | 13     | 17     |
| Ejemplo<br>3a | 1,5,9             | PO   | 40               | 1.02          | 0.73 | 0.65** | 0.48** | 0.30** | 0.20** |
|               |                   |      | 20               | 1.01          | 0.90 | 0.73   | 0.63** | 0.42** | 0.39** |
|               |                   |      | 10               | 0.99          | 1.08 | 0.85   | 0.69** | 0.52** | 0.51** |
| Ejemplo<br>9  | 1,5,9             | PO   | 20               | 1.04          | 0.93 | 0.70   | 0.50** | 0.34** | 0.45** |

\* = p < 0.05

\*\* = p < 0.01

El vehículo es solución salina normal

189

Tabla 18

Actividad *in vivo* del Ejemplo 4a en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de xenoinjerto de tumor de humano con ratones que portan carcinoma de pulmón de células no pequeñas de humano A549.

| Compuesto     | Esquema<br>(días) | Ruta | Dosis<br>(mg/k<br>g) | T/C en el día |      |        |        |        |        |
|---------------|-------------------|------|----------------------|---------------|------|--------|--------|--------|--------|
|               |                   |      |                      | 0             | 7    | 14     | 21     | 27     | 35     |
| Ejemplo<br>4a | 1,5,9,1           | IV   | 40                   | 0.97          | 0.71 | 0.53** | 0.46** | 0.52** | 0.47** |
|               | 3,                |      | 20                   | 0.99          | 0.86 | 0.80   | 0.72   | 0.78   | 0.77   |
|               | 17,21,2<br>5, 29  |      | 10                   | 0.98          | 0.81 | 0.74   | 0.68   | 0.80   | 0.79   |

\* =  $p < 0.05$

\*\* =  $p < 0.01$

El vehículo es solución salina normal

Tabla 19

Actividad *in vivo* de los Ejemplos 20 y 32 en el procedimiento de prueba farmacológica estándar de xenoinjerto de tumor de humano con ratones que portan carcinoma de colon de humano LoVo.

191

| Compuesto  | Esquema<br>(días) | Ruta | Dosis<br>(mg/k<br>g) | T/C en el día |        |        |        |        |       |
|------------|-------------------|------|----------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|-------|
|            |                   |      |                      | 0             | 7      | 14     | 21     | 28     | 35    |
| Ejemplo 20 | 1,7,14            | PO   | 50                   | 1.00          | 0.27** | 0.46** | 0.33** | 0.29** | 0.31* |
|            |                   |      | 30                   | 1.00          | 0.37*  | 0.35** | 0.35   | 0.28   | 0.35  |
|            |                   |      | 50                   | 1.00          | 0.41   | 0.44*  | 0.27*  | 0.31   | 0.26  |
| Ejemplo 32 | 1,7,14            | PO   | 30                   | 1.00          | 0.55   | 0.68   | 0.35   | 0.43   | 0.53  |

\* = p < 0.05

\*\* = p < 0.01

El vehículo es Methocel al 0.5%-Tween 80 al 0.4%.

Los compuestos de esta invención muestran una potente actividad citotóxica contra líneas celulares múltiples de cáncer de humano en cultivo, incluyendo las líneas que son resistentes a paclitaxel y vincristina debido a la sobre-expresión del transportador del fármaco. Los compuestos de la invención mejoran la velocidad inicial de la polimerización de tubulina rica en MAP, de una manera reminiscente de taxanos y distinto de los efectos inhibidores de los despolimerizadores, tales como los alcaloides vinca y colquicina. Los compuestos de la invención también inducen la polimerización de la tubulina pura en ausencia de GTP. Los compuestos de esta invención también inducen la apoptosis en las células blanco a bajas concentraciones (alrededor de los

valores  $IC_{50}$  citotóxicos) sin el bloqueo del ciclo celular, otra propiedad que es característica de los taxanos, pero no de vincas y colquicina. Los compuestos representativos de la invención inhiben el crecimiento de varios xenoinjertos de tumores de humano en ratones atímicos, incluyendo los tumores resistentes a taxanos y alcaloides vinca.

Los siguientes ejemplos de referencia son útiles para la preparación de los ejemplos no limitantes representativos de los compuestos de esta invención que son útiles como promotores de la polimerización de microtúbulo y como agentes anticáncer.

#### Ejemplo de referencia 1

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 con las condiciones descritas en US 5,986,135 y US 6,204,269.

#### Ejemplo de referencia 2

Cloruro ácido de (1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilamina

El producto, cloruro ácido de (1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilamina se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en US 5,986,135 y US 6,204,269, usando ácido L-(+)-tartárico en lugar de ácido D-(-)-tartárico.

192

## Ejemplo de referencia 3

5-Cloro-6-(2,4-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

El producto, 5-cloro-6-(2,4-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en US5,986,135, excepto que se usa DMF como el solvente en la última etapa, como se describe en la presente en el Ejemplo 1.

## Ejemplo de referencia 4

5-Cloro-6-(2,3,6-trifluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

El producto, 5-cloro-6-(2,3,6-trifluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en US 5,986,135, excepto que se usa DMF como el solvente en la última etapa, como se describe en la presente en el Ejemplo 1.

## Ejemplo de referencia 5

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

194

193

acuerdo con las condiciones descritas en US 6,117,876 y US 6,297,251.

Ejemplo de referencia 6

5,7-Dihidroxi-6-(2,4,6-trifluorofenil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

El producto 5,7-dihidroxi-6-(2,4,6-trifluorofenil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en US 6,117,876 y US 6,297,251.

Ejemplo de referencia 7

2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)malonato de dietilo

El producto, 2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)malonato de dietilo se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en US 5,981,534.

Ejemplo de referencia 8

3-(Metilamino)propan-1-ol

El producto, 3-(metilamino)propan-1-ol se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en *J. Org. Chem.* 44, 2718 (1979).

Ejemplo de referencia 9

3-(Etilamino)propan-1-ol

195

194

El producto, 3-(etilamino)propan-1-ol se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en *J. Chem. Soc. B*, 1300 (1971).

Ejemplo de referencia 10

3-[Etil(metil)amino]propan-1-ol

El producto, 3-[etil(metil)amino]propan-1-ol se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en *J. Am. Chem. Soc.* 54, 2484 (1932).

Ejemplo de referencia 11

3-Piperidin-1-ilpropan-1-ol

El producto, 3-piperidin-1-ilpropan-1-ol se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en *Tetr. Lett.* 35, 761 (1994) con la excepción de que se usa el producto crudo como está sin destilación.

Ejemplo de referencia 12

3-Morfolin-4-ilpropan-1-ol

El producto, 3-morfolin-4-ilpropan-1-ol se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en *Tetr. Lett.* 35, 761 (1994) con la excepción de que se usa el producto crudo como está sin destilación.

196

## Ejemplo de referencia 13

## 3-Pirrolidin-1-ilpropan-1-ol

El producto, 3-pirrolidin-1-ilpropan-1-ol se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en *Tetr. Lett.* 35, 761 (1994) con la excepción de que se usa el producto crudo como está sin destilación.

## Ejemplo de referencia 14

## 3-(Metilpiperazin-1-il)propan-1-ol

El producto, 3-(metilpiperazin-1-il)propan-1-ol se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en *Tetr. Lett.* 35, 761 (1994) con la excepción de que se usa el producto crudo como está sin destilación.

## Ejemplo de referencia 15

## 3-Azetidin-1-ilpropan-1-ol

El producto, 3-azetidin-1-ilpropan-1-ol se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en *Tetr. Lett.* 35, 761 (1994) con la excepción de que se usa el producto crudo como está sin destilación.

## Ejemplo de referencia 16

## 3-(Dimetilamino)propan-1-tiol

El producto, 3-(dimetilamino)propan-1-tiol se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en *J. Organomet. Chem.*

480, 177 (1994).

### Ejemplo de referencia 17

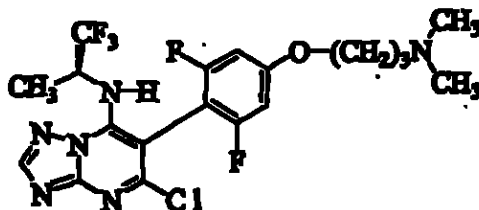
#### 3-[(4-Metoxibencil)oxi]-1-propanol

El producto, 3-[(4-metoxibencil)oxi]-1-propanol se prepara de acuerdo con las condiciones descritas en *Tetrahedron* 54, 1 (1998).

Los siguientes ejemplos son ejemplos no limitantes representativos de los compuestos de esta invención.

### EJEMPLO 1

5-Cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina



Etapa A: 5-Cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][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 (3.0 g, 9.4 mmol), cloruro ácido de (1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilamina

(4.2 g, 28.2 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (4.9 mL, 28.2 mmol) en 100 mL de N,N-dimetilformamida se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 13 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 1 N (2x) y cloruro de sodio saturado (2x), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos. La concentración proporciona 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina como un sólido amarillo claro (3.56 g). MS: m/z 396.0 (M+H).

Etapas B: 5-Cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

A una solución de 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (600 mg, 1.5 mmol) y 3-dimetilamino-1-propanol (1.03 g, 10 mmol) en 5 mL de sulfóxido de dimetilo a temperatura ambiente se adiciona hidruro de sodio (60% en aceite minera, 400 mg, 10 mmol). La mezcla se calienta a 50 C durante 30 min, y se enfría a temperatura ambiente. Se adiciona agua para apagar la reacción, y el producto se extrae con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos

197

199

198

combinados se lavan con cloruro de sodio saturado (x4), se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a alcohol metílico al 20% en acetato de etilo. La concentración proporciona 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina como un aceite incoloro (486 mg). MS: m/z 479.2 (M+H).

## EJEMPLO 1a

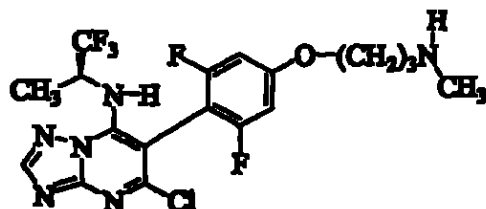
Sal de cloruro ácido de 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

El producto del Ejemplo 1, 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina se disuelve en cloruro de metileno (50 mL) y se filtra. Al filtrado se burbujea cloruro de hidrógeno gaseoso. La concentración proporciona la sal de cloruro ácido de 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina como un sólido blanco (540 mg).

200

## EJEMPLO 2

5-Cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-  
 [(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
 a]pirimidin-7-amina;



A hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 2.3 g, 57.6 mmol) en 20 mL de sulfóxido de dimetilo a temperatura ambiente se adiciona una solución de 3-(metilamino)propan-1-ol (5.14 g, 57.6 mmol) en 10 mL de sulfóxido de dimetilo. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y se adiciona 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (5.7 g, 14.4 mmol). La mezcla se calienta a 60 C durante 3 h, y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, y se lava con agua y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta un residuo. El residuo se tritura con una pequeña cantidad de acetona, después hexanos, y se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 100% a alcohol metílico

al 100%. La concentración proporciona 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina como un sólido blanco (2.7 g). MS: m/z 465.1 (M+H).

#### EJEMPLO 2a

Cloruro ácido de 5-Cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

El producto del Ejemplo 2 se disuelve en alcohol metílico al 10% en cloruro de metileno (150 mL) y se filtra. Al filtrado se burbujea cloruro de hidrógeno gaseoso. La concentración proporciona la sal de cloruro ácido de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina como un sólido amarillo claro (2.92 g).

#### Ejemplo 2b

Sal de fumarato de 5-Cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

A una suspensión de clorhidrato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (7.50 g, 15.0 mmol) y agua (100 mL) se adiciona una solución

201

de hidróxido de sodio (10 N, 2.0 mL, 20 mmol) gota a gota. Después, se adiciona ácido fumárico (3.48 g, 30 mmol). La mezcla se agita durante aproximadamente 15-20 min y después se calienta a aproximadamente 65 - 75°C y se agita hasta que todo el sólido se disuelve. La solución se filtra y el filtrado se enfría a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se agita durante 1 h y después se filtra y el sólido colectado se lava con agua fría e isopropanol. El sólido se seca al vacío a aproximadamente 60°C/10 mmHg durante aproximadamente 20 h para dar un sólido blanco (6.54 g, 75%) en forma anhidra. Una porción del compuesto se coloca en una placa de secado a 80-100% de humedad relativa (HR) y temperatura ambiente durante aproximadamente 24 h. El compuesto absorbió 5.8% de agua formando un dihidrato que es estable a temperatura ambiente y a 5-100% de humedad relativa (HR). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8.43 (s, 1H), 6.86 (d, 2H, J = 10.2 Hz), 6.51 (s, 2H), 5.84 (m, 1H), 4.15 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 3.04 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.57 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.7, 3H).

Este compuesto absorbe dos moles de agua a 5%-100% de HR para convertirse en su dihidrato. Sal dihidratada de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

203

## Ejemplo 2c

Sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

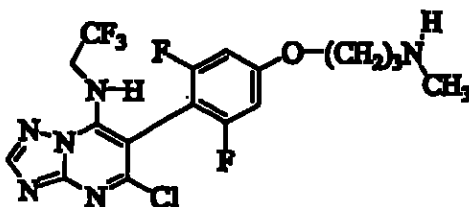
Una mezcla de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (9.00 g, 19.4 mmol) y ácido succínico (2.75 g, 23.3 mmol) en agua (90 mL) se agita durante aproximadamente 15-20 min y después se calienta a aproximadamente 65-75°C. La solución se filtra y el filtrado se enfría a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se agita durante aproximadamente 1 h y después se filtra y el sólido colectado se lava con agua fría (2x9 mL) e isopropanol frío (9 mL). El sólido se seca al vacío a aproximadamente 40°C/10 mmHg durante aproximadamente 20 h para dar un sólido blanco en forma anhidra (6.6 g, 73%). Una porción del compuesto se coloca en una placa de secado a 80-100% de humedad relativa (HR) y temperatura ambiente durante aproximadamente 24 h. El compuesto absorbió 5.8% de agua formando un dihidrato que es estable a temperatura ambiente y a 5-100% de humedad relativa (HR). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 10.2 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.80 (d, 2H, J = 10.5 Hz), 5.79 (m, 1H), 4.13 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.03 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.57 (s, 3H), 2.35 (s, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.0, 3H).

Este compuesto absorbe dos moles de agua a 5%-100% de HR para convertirse en su dihidrato. Sal dihidratada de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

Los ejemplos 3-21 y sus sales de cloruro ácido se sintetizan de manera análoga al Ejemplo 1 y el Ejemplo 1a.

### EJEMPLO 3

5-Cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;  
451.2 (M+H)

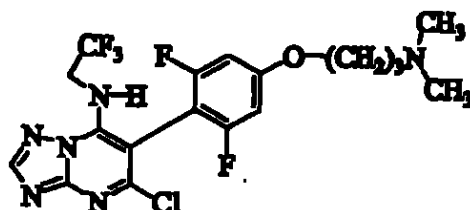


### EJEMPLO 3a

Sal de cloruro ácido de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

## EJEMPLO 4

5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;  
465.2 (M+H)

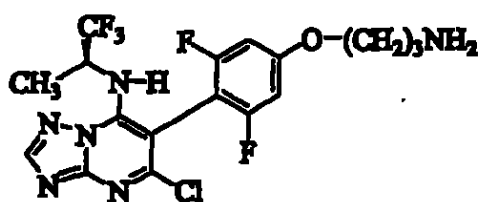


## EJEMPLO 4a

Sal de cloruro ácido de 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

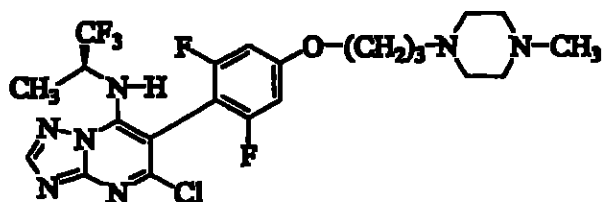
## EJEMPLO 5

6-[4-(3-Aminopropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina; 451.5 (M+H)



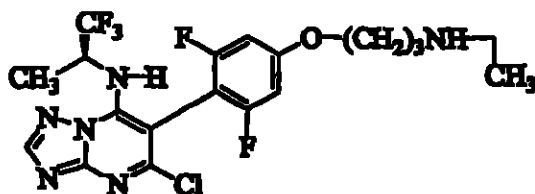
## EJEMPLO 6

5-Cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina; 534.4 (M+H)



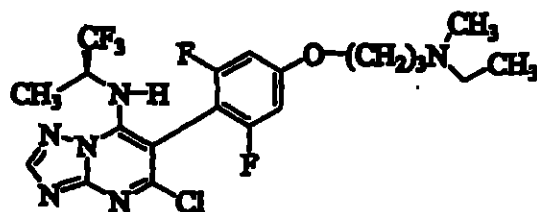
## EJEMPLO 7

5-Cloro-6-{4-[3-(etilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina; 479.1 (M+H)



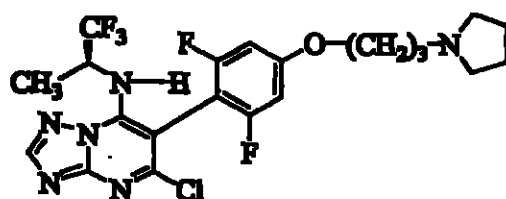
## EJEMPLO 8

5-Cloro-6-(4-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-2,6-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletíl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina; 493.0 (M+H)



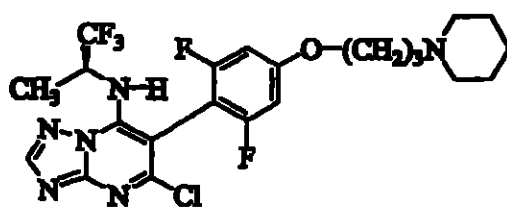
## EJEMPLO 9

5-Cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi) fenil]-N-  
 [(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4] triazolo [1,5-  
 a]pirimidin-7-amina; 505.2 (M+H)



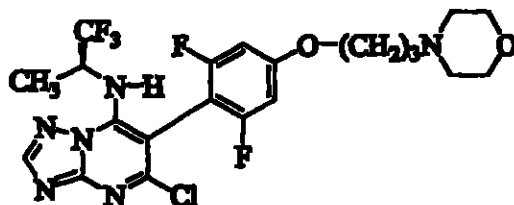
## EJEMPLO 10

5-Cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi) fenil]-N-  
 [(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4] triazolo [1,5-  
 a]pirimidin-7-amina; 519.3 (M+H)



## EJEMPLO 11

5-Cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-N-  
 [(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
 a]pirimidin-7-amina; 521.1 (M+H)

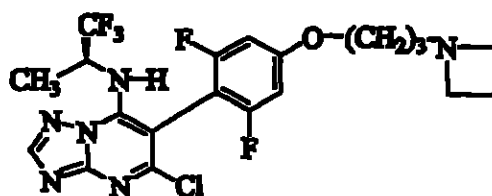


## EJEMPLO 11a

Cloruro ácido de 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morfolin-4-  
 ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-  
 metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

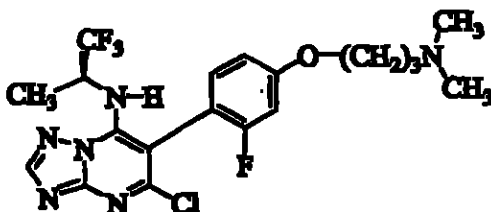
## EJEMPLO 12

6-[4-(3-Azetidin-1-ilpropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-  
 [(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
 a]pirimidin-7-amina; 489.1 (M-H)



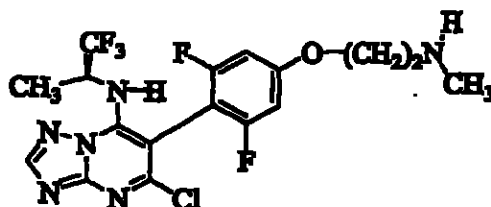
## EJEMPLO 13

5-Cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluorofenil}-N-  
[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-7-amina; 461.2 (M+H)



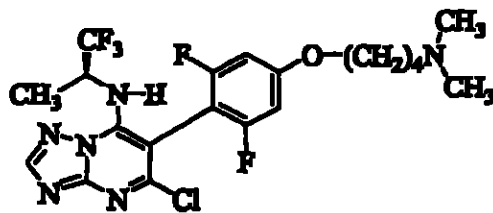
## EJEMPLO 14

5-Cloro-6-{2,6-difluoro-4-[2-(metilamino)etoxi]fenil}-N-  
[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-7-amina; 451.0 (M+H)



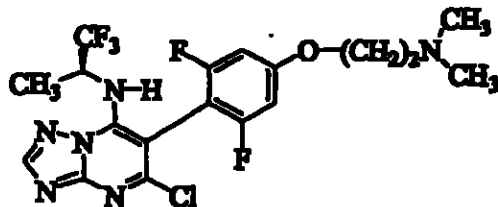
## EJEMPLO 15

5-Cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-  
[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-7-amina; 493.1 (M+H)



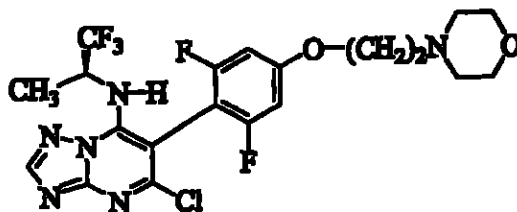
## EJEMPLO 16

5-Cloro-6-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-  
 [(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
 a]pirimidin-7-amina; 465.1 (M+H)



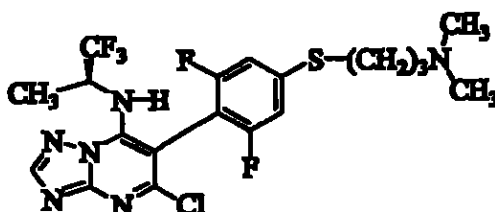
## EJEMPLO 17

5-Cloro-6-[2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-N-  
 [(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
 a]pirimidin-7-amina; 504.9 (M-H)



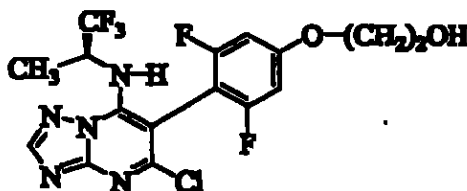
## EJEMPLO 18

5-Cloro-6-(4-{[3-(dimetilamino)propil]tio}-2,6-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina; 495.2 (M+H)



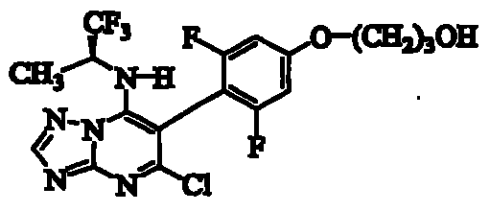
## EJEMPLO 19

2-[4-(5-Cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]etanol; 438.1 (M+H)



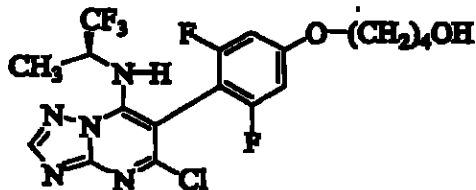
## EJEMPLO 20

3-[4-(5-Cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol; 452.1 (M+H)



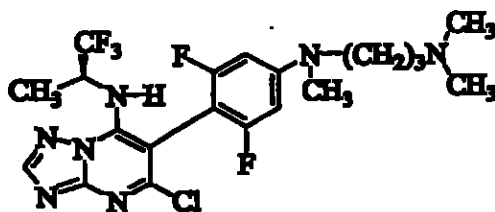
## EJEMPLO 21

4-[4-(5-Cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]butan-1-ol; 463.9 (M-H)



## EJEMPLO 22

N<sup>1</sup>-[4-(5-Cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-trimetilpropan-1,3-diamina; 492.1 (M+H)



212

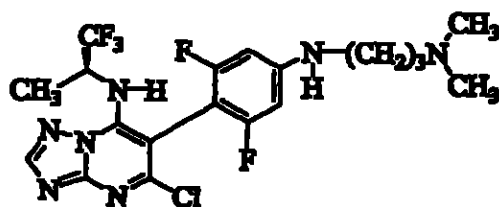
A una mezcla de 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (200 mg, 0.51 mmol) en N,N,N'-trimetil-1,3-propandiamina (3.0 g, 25.8 mmol) se adiciona hidruro de sodio (100 mg, 2.5 mmol). La mezcla resultante se calienta a 100 C durante 16 h. La reacción después se apaga con agua y se extrae con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se lavan con cloruro de sodio saturado, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 100% a alcohol metílico al 50% en acetato de etilo a alcohol metílico al 100%. La concentración proporciona N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-trimetilpropan-1,3-diamina (20 mg) como un aceite amarillo. MS: m/z 492.1 (M+H).

Los ejemplos 23-24 se sintetizan de manera análoga al Ejemplo 22.

#### EJEMPLO 23

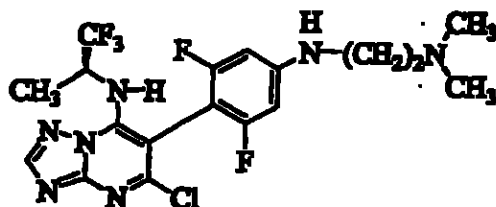
N<sup>1</sup>-[4-(5-Cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilpropan-1,3-diamina; 478.2 (M+H)

214



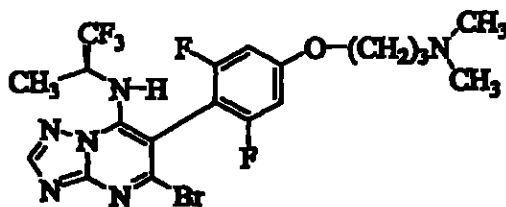
## EJEMPLO 24

N¹-[4-(5-Cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N²,N²-dimetiletan-1,2-diamina; 464.1 (M+H)



## EJEMPLO 25

5-Bromo-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina



Etapa A: 5,7-dibromo-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Una mezcla de 5,7-dihidroxi-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (282 mg, 1.0 mmol) y oxibromuro de fósforo (2.0 g, 7.0 mmol) se calienta a 120 C durante 4 h. El oxicloruro de fósforo en exceso después se remueve *in vacuo*. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se lava con agua y cloruro de sodio saturado (x3). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra a través de silicato de magnesio hidratado, y se concentra. Se obtiene 5,7-dibromo-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina como un semi-sólido de color canela (380 mg). Se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: m/z 408.9 (M+H).

Etapa B: 5-Bromo-6-(2,4,6-trifluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

Una mezcla de 5,7-dibromo-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (320 mg, 0.78 mmol), cloruro ácido de (1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilamina (235 mg, 1.57 mmol) y diisopropiletilamina (260 mg, 2.0 mmol) en 5 mL de N,N-dimetilformamida se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se adiciona agua para apagar la reacción, y el producto se extrae con acetato de etilo. Los

extractos orgánicos combinados se lavan con cloruro de sodio saturado (x3), se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos/acetato de etilo 9:1 a hexanos/acetato de etilo 2:1. La concentración proporciona 5-bromo-6-(2,4,6-trifluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina como un sólido de color canela claro (60 mg, pf 95-97 C). MS: m/z 440.0, 442.0 (M+H).

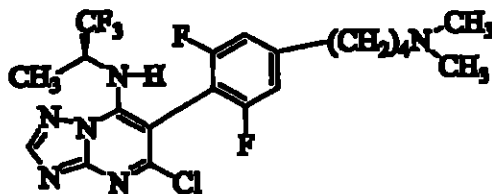
Etapa C: 5-Bromo-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

A una solución de 5-bromo-6-(2,4,6-trifluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (44 mg, 0.1 mmol) y 3-dimetilamino-1-propanol (51 mg, 0.5 mmol) en 1 mL de sulfóxido de dimetilo a temperatura ambiente se adiciona hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 20 mg, 0.5 mmol). La mezcla se calienta a 60 C durante 2h, y se enfría a temperatura ambiente. Se adiciona agua para apagar la reacción, y el producto se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio saturado (x3), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta un residuo. El residuo se

somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a alcohol metílico al 30% en acetato de etilo. La concentración proporciona 5-bromo-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina como un sólido de color canela claro (41 mg, pf 40-42 C). MS: m/z 523.1, 525.1 (M+H).

## EJEMPLO 26

5-Cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;



Etapa A: 2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)malonato de dietilo

A una solución de 2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)malonato de dietilo (2.11 g, 7.0 mmol) en 60 mL de cloruro de metileno a -78 C se adiciona tribromuro de boro (2.65 mL, 28 mmol) gota a gota. La mezcla después se agita a -78 C durante 10 minutos, se calienta a 0 C, y se agita a 0 C durante 1 h. Una

solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio se adiciona lentamente para apagar la reacción. El producto se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con cloruro de sodio saturado, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10% en hexanos a acetato de etilo al 30% en hexanos. La concentración proporciona 2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)malonato de dietilo como un aceite incoloro (1.91 g). MS: m/z 287.2 (M-H).

Etapa B: 2-(2,6-difluoro-4-  
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}fenil)malonato de dietilo

A una solución de 2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)malonato de dietilo (288 mg, 1.0 mmol) y trietilamina (505 mg, 5.0 mmol) en 5 mL de cloruro de metileno a temperatura ambiente se adiciona anhídrido trifluorometansulfónico (1.41 g, 5.0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio se adiciona lentamente para apagar la reacción. El producto se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con cloruro de sodio saturado, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un

gradiente de hexanos a acetato de etilo al 15% en hexanos. La concentración proporciona 2-(2,6-difluoro-4-  
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}fenil)malonato de dietilo como un aceite incoloro (361 mg). MS: m/z 419.2 (M-H).

Etapas C: 2-[2,6-difluoro-4-(4-hidroxibutil)fenil]malonato de dietilo

A una solución 0.5 M de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) en tetrahidrofurano (95 mL, 47.6 mmol) se adiciona gota a gota 3-buten-1-ol (4.1 mL, 47.6 mmol), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. La solución resultante después se transfiere mediante una aguja de doble extremo en una mezcla de 2-(2,6-difluoro-4-  
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}fenil)malonato de dietilo (10.0 g, 23.8 mmol), fosfato de potasio (10.1 g, 47.6 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (825 mg, 0.714 mmol) en 40 mL de dioxano bajo una presión de nitrógeno. La mezcla después se calienta a 90 C durante 8 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se adiciona trimetilamina-N-óxido (3.57 g, 47.6 mmol). La reacción se calienta a 80 C durante 1 h y se enfría a temperatura ambiente. Se adiciona acetato de etilo para diluir la reacción. La fase orgánica se lava con cloruro de sodio saturado (x2), se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo

219

con un gradiente de acetato de etilo al 10% en hexanos a acetato de etilo al 50% en hexanos. La concentración proporciona 2-[2,6-difluoro-4-(4-hidroxibutil)fenil]malonato de dietilo como un aceite café (3.5 g). MS: m/z 345.2 (M+H).

Etapa D: 2-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}malonato de dietilo

A una solución de 2-[2,6-difluoro-4-(4-hidroxibutil)fenil]malonato (2.0 g, 5.8 mmol) y trietilamina (2.43 mL, 17.4 mmol) en 15 mL de cloruro de metileno a 0 °C se adiciona cloruro de metansulfonilo (0.898 mL, 11.6 mmol). La mezcla resultante se deja calentar a temperatura ambiente en 1.5 h. La mezcla se lava con ácido clorhídrico al 10%, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta un aceite amarillo. El aceite amarillo de esta forma obtenido se agita con dietilamina 2.0 M en tetrahidrofurano (56 mL, 112 mmol) a temperatura ambiente durante 16 h, seguido de concentración. El residuo 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 hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 100% a alcohol metílico al 50% en acetato de etilo a alcohol metílico al 100%. La concentración

221

220

proporciona 2-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil]malonato de dietilo como un aceite amarillo (1.2 g). MS: m/z 372.2 (M+H).

Etapa E: 6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

Una mezcla de 2-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil]malonato de dietilo (1.0 g, 2.7 mmol), 3-amino-1,2,4-triazol (250 mg, 3.0 mmol) y tributilamina (0.71 mL, 3.0 mmol) se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 160 C durante 16 h y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se agita con 20 ml de hexanos. Los precipitados se colectan por filtración, se lavan con hexanos para dar 6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol como un sólido blanco (795 mg). MS: m/z 362.1 (M-H).

Etapa F: 5-Cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

Una mezcla de 6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (795 mg, 2.19 mmol) en 4 mL de oxicloruro de fósforo se calienta a 115 C durante 4 h. El oxicloruro de fósforo en exceso se remueve in vacuo, y el residuo resultante se seca

222

221

adicionalmente al alto vacío para dar un sólido amarillo (1.13 g) que se usa sin purificación adicional.

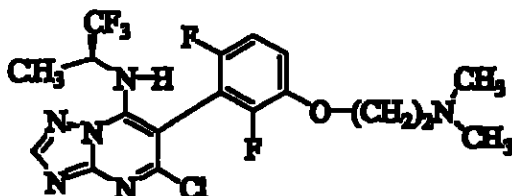
Una mezcla del sólido anterior (300 mg, 0.75 mmol), cloruro ácido de (1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilamina (675 mg, 4.51 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.787 mL, 4.51 mmol) en 4 mL de *N,N*-dimetilformamida se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 100% a alcohol metílico al 50% en acetato de etilo a alcohol metílico al 100%. La concentración proporciona 5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina como un aceite amarillo claro (44 mg). MS: *m/z* 477.2 (*M*+*H*).

Los Ejemplos 27-29 se sintetizan de manera análoga al Ejemplo 1, comenzando con 5-cloro-6-(2,3,6-trifluorofenil)-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina

222

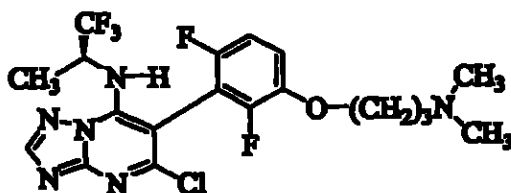
## EJEMPLO 27

5-Cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-  
[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-7-amina; 465.1 (M+H)



## EJEMPLO 28

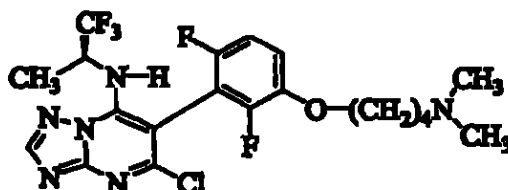
5-Cloro-6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-  
[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-7-amina; 479.1 (M+H)



## EJEMPLO 29

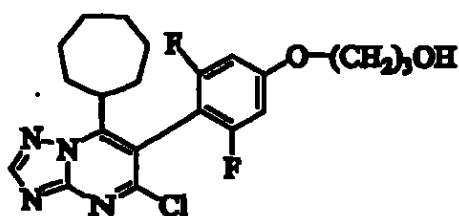
5-Cloro-6-{3-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-  
[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-  
a]pirimidin-7-amina; 493.1 (M+H)

224



## EJEMPLO 30

3-[4-(5-Cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol;



Etapa A: 3-cicloheptil-3-oxo-2-(2,4,6-trifluorofenil)propanoato de etilo

Una mezcla de ácido 2,4,6-trifluorofenilacético (570 mg, 3.0 mmol), yodoetano (1.56 g, 10 mmol) y carbonato de potasio (1.38 g, 10 mmol) en 5 mL de sulfóxido de dimetilo se agita a 50 C durante 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 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).

A mezcla de ácido cicloheptancarboxílico (5.0 g, 35.2

224

mmol) en 25 mL de cloruro de tionilo se somete a reflujo durante 1 h, y se concentra. El cloruro del ácido cicloheptancarboxílico de esta manera obtenido se usa directamente en la siguiente etapa.

A solución de 2,4,6-trifluorofenilacetato de etilo (436 mg, 2.0 mmol) en 3 mL de tetrahidrofurano se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se adiciona gota a gota con agitación diisopropilamida de litio (2.0 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno, 1.0 mL, 2.0 mmol). La mezcla se agita a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, y se adiciona gota a gota cloruro del ácido cicloheptancarboxílico (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 hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos a acetato 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).

Etapa                      B:                      7-Cicloheptil-6-(2,4,6-trifluorofenil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol;

Una            mezcla            de            3-cicloheptil-3-oxo-2-(2,4,6-trifluorofenil)propanoato de etilo (342 mg, 1.0 mmol), 3-

226

225

amino-1,2,4-triazol (84 mg, 1.0 mmol) y tributilamina (185 mg, 1.0 mmol) se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 160 C durante 2.5 h y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se disuelve en acetato de etilo y la capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 1.0 N y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta un sólido. El sólido de esta manera obtenido se lava con hexanos para dar el 7-cicloheptil-6-(2,4,6-trifluorofenil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol crudo como un sólido de color canela claro (225 mg). MS: m/z 363.2 (M+H).

Etapas C: 5-Cloro-7-cicloheptil-6-(2,6-difluoro-4-{3-[(4-metoxibencil)oxi]propoxi}fenil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina;

A una solución de 7-cicloheptil-6-(2,4,6-trifluorofenil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol (362 mg, 1.0 mmol) y 3-[(4-metoxibencil)oxi]-1-propanol (490 mg, 2.5 mmol) en 4.0 mL de sulfóxido de dimetilo a temperatura ambiente se adiciona hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 120 mg, 3.0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h, y se divide entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1.0 N. La solución orgánica se lava con cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta un residuo. El residuo se somete a

227

226

cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 66% en hexanos a alcohol metílico al 5% en acetato de etilo. La concentración proporciona 7-cicloheptil-6-(2,6-difluoro-4-{3-[(4-metoxibencil)oxi]propoxi}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol como un aceite amarillo (820 mg).

Al 7-cicloheptil-6-(2,6-difluoro-4-{3-[(4-metoxibencil)oxi]propoxi}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol anterior (820 mg) se adicionan 5 mL de oxicloruro de fósforo y 2 mL de *N,N*-dietilanilina, y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 h. El exceso de oxicloruro de fósforo se remueve *in vacuo*, y el residuo resultante se divide entre cloruro de metileno y ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica se lava con cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos acetato de etilo al 20% en hexanos. La concentración proporciona 5-cloro-7-cicloheptil-6-(2,6-difluoro-4-{3-[(4-metoxibencil)oxi]propoxi}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina como un aceite amarillo (180 mg). MS:  $m/z$  557.2 (M+H).

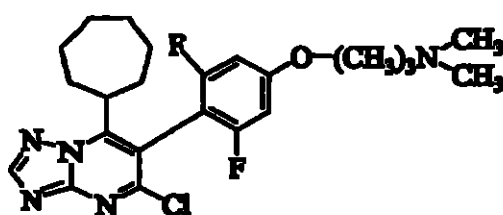
Etapas D: 3-[4-(5-Cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol;

228

A una solución de 5-cloro-7-cicloheptil-6-(2,6-difluoro-4-{3-[(4-metoxibencil)oxi]propoxi}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (56 mg, 0.1 mmol) en 4 mL de cloruro de metileno y 0.2 mL de agua se adiciona 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-bezoquinona (100 mg, 0.44 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se lava con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (x2), se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 33% en hexanos a acetato de etilo al 66% en hexanos. La concentración proporciona 3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol como un sólido amarillo claro (34 mg). MS: m/z 437.2 (M+H).

## EJEMPLO 31

3-[4-(5-Cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]-N,N-dimetilpropan-1-amina;



A una solución de 7-cicloheptil-6-(2,4,6-trifluorofenil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol (396 mg, 1.1 mmol) y 3-dimetilamino-1-propanol (561 mg, 5.5 mmol) en 5 mL de sulfóxido de dimetilo a temperatura ambiente se adiciona hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 200 mg, 5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h, y se divide entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se neutraliza con ácido clorhídrico 1N a pH 8. Algo del producto deseado precipita de la solución, y se obtiene por filtración. La solución orgánica se lava con cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta un residuo. El residuo se combina con el producto sólido para proporcionar 7-cicloheptil-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi-2,6-difluorofenil]} [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol crudo. MS: m/z 446.1 (M+H).

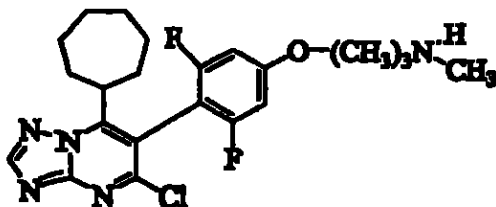
Al 7-cicloheptil-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi-2,6-difluorofenil]} [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol crudo anterior se adicionan 2 mL de oxiclорuro de fósforo y 1 mL de N,N-dietilanilina, y la mezcla se calienta a 110 C durante 1 h. Se remueve el exceso de oxiclорuro de fósforo *in vacuo*, y el residuo resultante se divide entre acetato de etilo y una solución de carbonato de sodio acuoso al 5%. La capa orgánica se lava con una solución de cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía en gel de

229

sílice, eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno a alcohol metílico al 20% en cloruro de metileno. La concentración proporciona 3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]-N,N-dimetilpropan-1-amina como un sólido de color canela (105 mg). MS: m/z 464.0 (M+H).

## EJEMPLO 32

Sal de 3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]-N-metilpropan-1-amina del ácido trifluoroacético



Etapa A: 3-[4-(7-cicloheptil-5-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propil(metil)carbamato de ter-butilo;

A una mezcla de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 334 mg, 8.35 mmol) en 10 mL de sulfóxido de dimetilo a temperatura ambiente se adiciona 3-(metilamino)propan-1-ol (744 mg, 8.35 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y se adiciona una solución de 7-

281

cicloheptil-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol (1.12 g, 3.1 mmol) en 10 mL de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 h, y se adiciona una solución de dicarbonato de di-ter-butilo (1.82 g, 8.35 mmol) en 10 mL de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua (x2) y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 30% en hexanos a acetato de etilo al 70% en hexanos. La concentración proporciona 3-[4-(7-cicloheptil-5-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propil(metil)carbamato de ter-butilo como un sólido amarillo (876 mg). MS: m/z 530.4 (M-H).

Etapa                      B:                      3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil  
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-  
difluorofenoxi]propil(metil)carbamato de ter-butilo;

A                      3-[4-(7-cicloheptil-5-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propil(metil)carbamato de ter-butilo (876 mg, 1.64 mmol) se adiciona 5.8 mL de oxiclорuro de fósforo y 2.9 mL de *N,N*-dietilanilina, y la mezcla se calienta a 90 C durante 3 h. Se remueve el exceso de oxiclорuro de fósforo in vacuo, y el residuo resultante se

diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua fría y cloruro de sodio saturado (x2), se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta un residuo. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos a acetato de etilo al 40% in hexanos. La concentración proporciona 3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propil(metil)carbamato de ter-butilo como un aceite amarillo claro (452 mg). MS: m/z 550.1 (M+H).

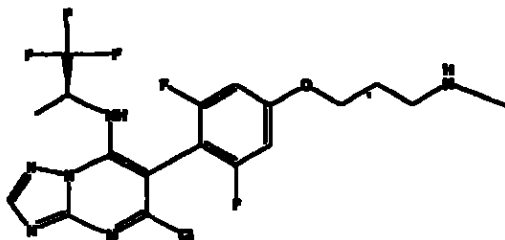
Etapa C: 3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]-N-metilpropan-1-amina;

A una solución de 3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propil(metil)carbamato de ter-butilo (452 mg, 0.82 mmol) en 4 mL de cloruro de metileno se adicionan 2.3 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h, y se concentra in vacuo, para producir 3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]-N-metilpropan-1-amina como una sal del ácido trifluoroacético como un semi-sólido amarillo (400 mg). MS: m/z 450.2 (M+H).

#### EJEMPLO 33

5-Cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-

[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina; 465.2 (M+H)

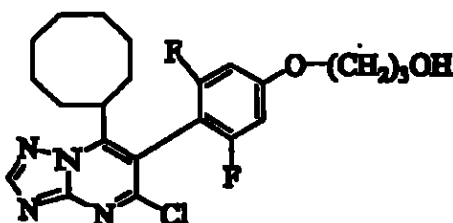


El producto, 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil] [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina se sintetiza usando las condiciones del Ejemplo 1 y reemplazando cloruro ácido de (1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilamina con cloruro ácido de (1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilamina.

Los Ejemplos 34-37 pueden sintetizarse de manera análoga al Ejemplo 30.

#### EJEMPLO 34

3-[4-(5-Cloro-7-ciclooctil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol

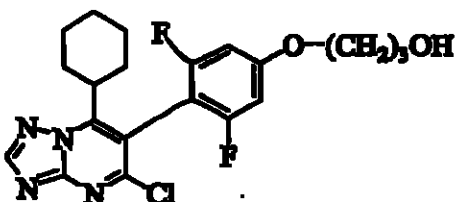


233

El producto del Ejemplo puede sintetizarse usando las condiciones del Ejemplo 30 y reemplazando el ácido cicloheptancarboxílico con ácido ciclooctancarboxílico.

#### EJEMPLO 35

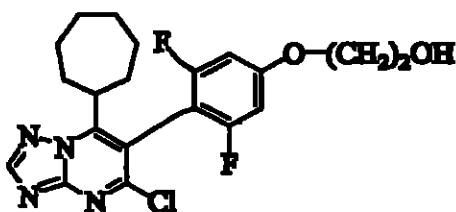
3-[4-(5-Cloro-7-ciclohexil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol;



El producto del Ejemplo puede sintetizarse usando las condiciones del Ejemplo 30 y reemplazando el ácido cicloheptancarboxílico con ácido ciclooctancarboxílico.

#### EJEMPLO 36

2-[4-(5-Cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]etanol



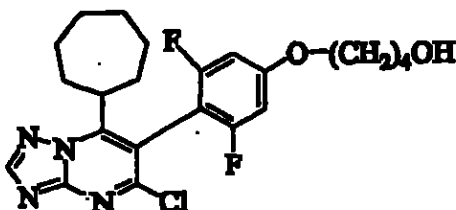
235

El producto del Ejemplo puede sintetizarse usando las condiciones del Ejemplo 30 y reemplazando 1,3-propandiol con etilenglicol.

#### EJEMPLO 37

4-[4-(5-Cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]butan-1-ol

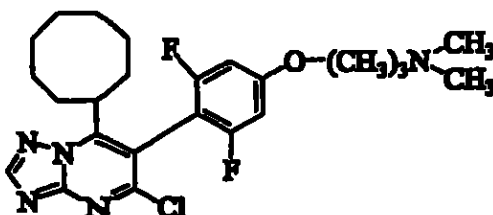
El producto del Ejemplo puede sintetizarse usando las condiciones del Ejemplo 30 y reemplazando 1,3-propandiol con 1,4-butandiol.



Los Ejemplos 38-41 pueden sintetizarse de manera análoga al Ejemplo 31.

#### EJEMPLO 38

N-{3-[4-(5-Cloro-7-ciclooctil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}-N,N-dimetilamina

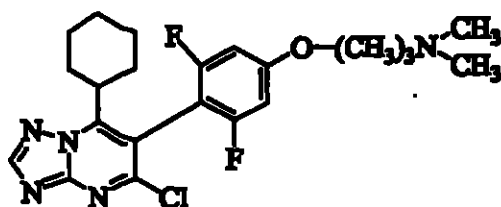


235

El producto del Ejemplo puede sintetizarse usando las condiciones del Ejemplo 31 y reemplazando el ácido cicloheptancarboxílico con ácido ciclooctancarboxílico.

## EJEMPLO 39

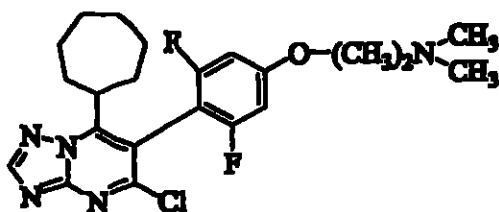
*N*-{3-[4-(5-Cloro-7-ciclohexil[1,2,4] triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}-*N,N*-dimetilamina



El producto del Ejemplo puede sintetizarse usando las condiciones del Ejemplo 31 y reemplazando el ácido cicloheptancarboxílico con ácido ciclooctancarboxílico.

## EJEMPLO 40

*N*-{2-[4-(5-Cloro-7-cicloheptil[1,2,4] triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]etil}-*N,N*-dimetilamina

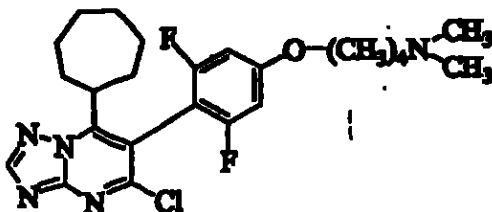


237

El producto del Ejemplo puede sintetizarse usando las condiciones del Ejemplo 31 y reemplazando 3-dimetilamino-1-propanol con 2-(dimetilamino)etanol.

#### EJEMPLO 41

*N*-{4-[4-(5-Cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]butil}-*N,N*-dimetilamina)

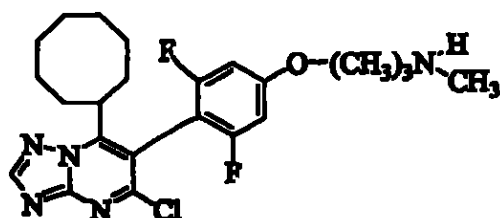


El producto del Ejemplo puede sintetizarse usando las condiciones del Ejemplo 31 y reemplazando 3-dimetilamino-1-propanol con 4-(dimetilamino)1-butanol.

Los Ejemplos 42-45 pueden sintetizarse de manera análoga al Ejemplo 32.

#### EJEMPLO 42

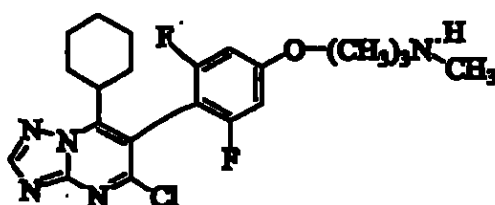
*N*-{3-[4-(5-Cloro-7-ciclooctil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}-*N*-metilamina



El producto del Ejemplo puede sintetizarse usando las condiciones del Ejemplo 32 reemplazando el ácido cicloheptancarboxílico con ácido ciclooctancarboxílico.

#### EJEMPLO 43

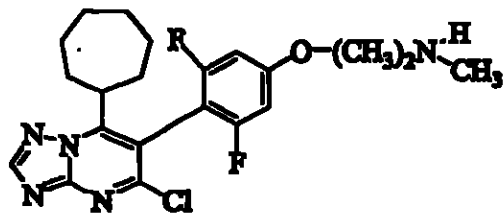
*N*-{3-[4-(5-Cloro-7-ciclohexil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propil}-*N*-metilamina



El producto del Ejemplo puede sintetizarse usando las condiciones del Ejemplo 32 reemplazando el ácido cicloheptancarboxílico con ácido ciclohexancarboxílico.

#### EJEMPLO 44

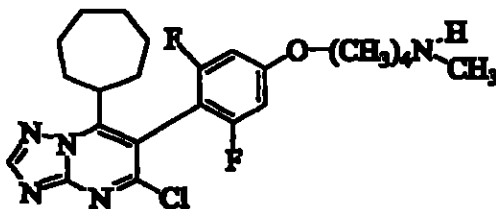
*N*-{2-[4-(5-Cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]etil}-*N*-metilamina



El producto del Ejemplo puede sintetizarse usando las condiciones del Ejemplo 32 reemplazando 3-(metilamino)propan-1-ol con 2-(metilamino)etanol.

#### EJEMPLO 45

*N*-{4-[4-(5-Cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]butil}-*N*-metilamina)



El producto del Ejemplo puede sintetizarse usando las condiciones del Ejemplo 32 reemplazando 3-(metilamino)propan-1-ol con 4-(metilamino)-1-butanol.

La medición de XRD pulverizado indica que la sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-

metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina anhidra e hidratada (Ejemplo 2c) y la sal de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina anhidra e hidratada (Ejemplo 2b) obtenidas son cristalinas y diferentes de las estructuras cristalinas. Se usan un difractómetro de rayos X PW3040 de Philips X'Pert para coleccionar los datos de la difracción. La intensidad de la difracción se colecciona cada 0.01° ó 0.02° entre el ángulo 2-teta de 4° y 40°. Se usa un modo de exploración /2 normal. La Tabla 20 lista las posiciones del pico o los ángulos 2-teta de los patrones XRD pulverizados correspondientes.

Tabla 20. Posiciones del pico de la sal de succinato (Ejemplo 2c) y la sal de fumarato (Ejemplo 2b)

| Ángulo 2-Theta (grados) * |                     |                  |                    |
|---------------------------|---------------------|------------------|--------------------|
| Succinato anhidro         | Succinato hidratado | Fumarato anhidro | Fumarato hidratado |
| 5.6                       | 5.1                 | 5.4              | 5.1                |
| 7.4                       | 7.3                 | 7.5              | 7.3                |
| 10.7                      | 8.0                 | 10.7             | 7.9                |
| 11.0                      | 9.9                 | 14.0             | 9.8                |
| 13.6                      | 10.2                | 14.3 (w)         | 10.2               |

| Ángulo 2-Theta (grados) * |                        |                     |                       |
|---------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|
| Succinato<br>anhidro      | Succinato<br>hidratado | Fumarato<br>anhidro | Fumarato<br>hidratado |
| 14.1 (w)                  | 11.1                   | 14.6                | 11.2                  |
| 14.6 (w)                  | 13.9                   | 15.0                | 13.8 (b)              |
| 14.9                      | 14.4 (w)               | 16.0                | 14.4                  |
| 15.5                      | 14.7                   | 16.2                | 14.6                  |
| 16.0                      | 15.4                   | 17.0                | 14.8                  |
| 16.7 (w)                  | 15.8                   | 17.6                | 15.3                  |
| 16.9                      | 16.6 (w)               | 18.6                | 15.8                  |
| 17.4                      | 17.2                   | 19.1                | 16.0                  |
| 18.0                      | 17.7 (w)               | 20.1                | 16.3 (w)              |
| 18.4                      | 18.5                   | 21.2                | 16.5 (w)              |
| 19.3                      | 19.5                   | 21.6                | 17.2                  |
| 20.1 (b)                  | 19.8                   | 22.0                | 17.6 (w)              |
| 20.5                      | 20.5                   | 22.3                | 18.4                  |
| 20.7 (w)                  | 20.9                   | 22.7                | 19.4                  |
| 22.2                      | 21.5                   | 23.2                | 19.6                  |
| 22.5 (w)                  | 22.4                   | 23.5                | 19.8 (w)              |
| 22.7                      | 23.3                   | 24.6                | 20.5                  |
| 23.7                      | 23.9                   | 25.3                | 20.8                  |
| 24.6 (b)                  | 25.1 (w)               | 25.6                | 21.1                  |
| 25.3                      | 25.4                   | 26.1                | 21.5                  |

241

| Ángulo 2-Theta (grados) * |                     |                  |                    |
|---------------------------|---------------------|------------------|--------------------|
| Succinato anhidro         | Succinato hidratado | Fumarato anhidro | Fumarato hidratado |
| 25.9                      | 25.7                | 27.1 (w)         | 22.0               |
| 26.2 (b)                  | 26.5                | 27.5             | 22.5               |
| 26.8                      | 27.7 (b)            | 28.1             | 23.2               |
| 27.8                      | 28.4                | 28.7             | 23.6 (w)           |
| 28.4                      | 28.8                | 29.6             | 24.0               |
| 29.0 (w)                  | 29.8                | 29.8             | 24.4 (w)           |
| 29.4                      | 30.2                | 30.4             | 25.2               |
| 30.6 (w)                  | 30.9                | 30.7             | 25.8               |
| 31.2 (b)                  | 31.9                | 31.1             | 26.1               |
| 32.0                      | 32.6                | 31.7             | 26.7               |
| 32.4                      | 33.0                | 32.2             | 27.4 (w)           |
| 33.0                      | 33.5 (b)            | 32.8             | 27.6               |
| 33.4                      | 34.7 (b)            | 33.2             | 28.1 (w)           |
| 34.3 (b)                  | 35.4 (w)            | 33.7             | 28.3 (w)           |
| 35.3                      | 35.8                | 34.2 (w)         | 28.6               |
| 36.6                      | 36.3 (b)            | 34.4             | 28.9 (b)           |
| 37.5                      | 36.6                | 34.9 (b)         | 29.4               |
| 38.2 (w)                  | 37.4                | 35.5             | 29.9               |
| 38.9                      | 38.1                | 36.0             | 30.2 (b)           |
|                           | 38.8 (b)            | 36.7             | 30.5               |

243

242

| Ángulo 2-Theta (grados) * |                        |                     |                       |
|---------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|
| Succinato<br>anhidro      | Succinato<br>hidratado | Fumarato<br>anhidro | Fumarato<br>hidratado |
|                           | 39.2                   | 37.1                | 31.0                  |
|                           |                        | 38.2 (b)            | 31.6                  |
|                           |                        | 39.1                | 32.2                  |
|                           |                        | 39.7 (b)            | 32.4                  |
|                           |                        |                     | 32.8                  |
|                           |                        |                     | 33.2                  |
|                           |                        |                     | 33.9                  |
|                           |                        |                     | 34.7 (w)              |
|                           |                        |                     | 34.9                  |
|                           |                        |                     | 35.6                  |
|                           |                        |                     | 36.2                  |
|                           |                        |                     | 36.5                  |
|                           |                        |                     | 37.2                  |
|                           |                        |                     | 37.6 (w)              |
|                           |                        |                     | 38.3 (b)              |
|                           |                        |                     | 39.4                  |

\*w = débil, b = ancho

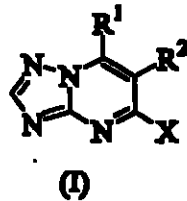
Los picos muy débiles se marcan como (w)

Los picos relativamente anchos se marcan con (b).

249

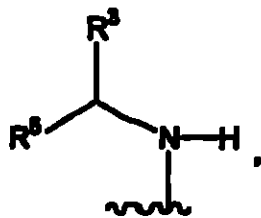
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



caracterizado porque:

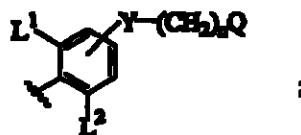
$R^1$  se selecciona de



y

$C_6-C_8$  cicloalquilo opcionalmente sustituido con  $R^6$

$R^2$  es un radical del grupo



$n$  es un entero de 2, 3 ó 4;

$X$  es Cl o Br;

$Y$  es O, S,  $CH_2$  o  $NR^4$ ;

244

Q se selecciona de  $-NR^6R^7$  y  $-OH$ ;

$L^1$  y  $L^2$  son cada uno independientemente H, F, Cl, Br o  $CF_3$ ;

$R^3$  es  $CF_3$  o  $C_2F_5$ ;

$R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_3$ ;

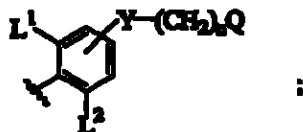
$R^6$  y  $R^7$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_3$ ; o

$R^6$  y  $R^7$  cuando se toman opcionalmente juntos con el átomo de nitrógeno al que cada uno se enlaza forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y 0-1 átomos de oxígeno ó 0-1 átomos de azufre y se sustituyen opcionalmente con  $R^8$ ;

$R^8$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^2$  es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque Y es O.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las

246

reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque n es 3.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque Q es  $-NR^6R^7$ .

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque  $R^6$  es H y  $R^7$  es H o metilo.

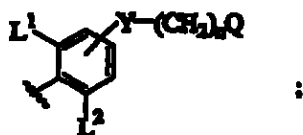
7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque  $L^1$  es F y  $L^2$  es H o F.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque X es Cl.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque  $R^3$  es  $CF_3$ .

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque  $R^5$  es H o metilo.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^3$  es un radical del grupo



n = 3;

X es Cl o Br;

246

Y es O;

R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub>;

Q es -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>5</sup> es H o metilo;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> cuando se toman opcionalmente juntos con el átomo de nitrógeno al que cada uno se enlaza forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y 0-1 átomos de oxígeno ó 0-1 átomos de azufre y se sustituyen opcionalmente con R<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

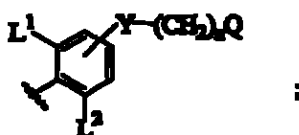
L<sup>1</sup> es F;

L<sup>2</sup> es H o F;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

R<sup>3</sup> es



n es 3;

X es Cl;

248

247

Y es O;

Q es  $-NR^6R^7$ ;

$R^6$  es metilo;

$R^7$  es H o metilo;

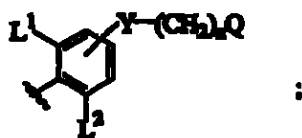
$L^1$  es F;

$L^2$  es F;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

$R^2$  es



X es Cl;

n es 3;

Y es O;

Q es  $-NR^6R^7$ ;

$R^3$  es  $CF_3$ ,

$R^5$  es H o metilo,

$R^6$  es metilo;

$R^7$  es H o metilo;

$L^1$  es F;

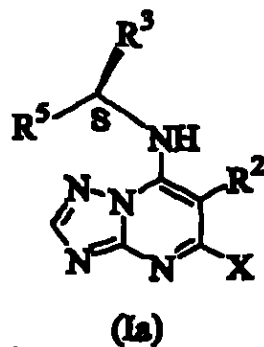
$L^2$  es F;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

249

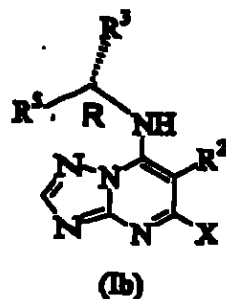
248

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque se representa por la fórmula (Ia)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque se representa por la fórmula (Ib)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup> o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

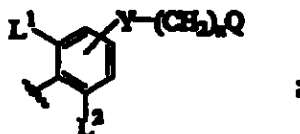
250

249

17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

$R^1$  es cicloalquilo  $C_6-C_8$ ;

$R^2$  es



$n$  es 3;

$X$  es Cl;

$Y$  es O;

$Q$  es  $-NR^6R^7$ ;

$R^6$  es metilo;

$R^7$  es H o metilo;

$L^1$  es F;

$L^2$  es F;

$Y$  es O;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-

251

250

(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-[4-(3-aminopropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(etilamino)propoxi]-

252

2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-(4-{3-[etil(metil)amino]-propoxi}-2,6-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-[4-(3-azetidin-1-ilpropoxi)-2,6-

252

difluorofenil]-5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[2-(metilamino)etoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

32. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(2-

254

253

morfolin-4-iletoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-(4-{[3-(dimetilamino)propil]-tio}-2,6-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 2-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]etanol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 3-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 4-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]butan-1-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-

255

254

trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-trimetilpropan-1,3-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilpropan-1,3-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletan-1,2-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-bromo-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

44. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-

256

255

2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

46. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{3-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 3-[4-(5-cloro-7-cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]-N,N-dimetilpropan-1-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 3-[4-(5-cloro-7-

257

256

cicloheptil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]-N-metilpropan-1-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

51. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

52. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste:

5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

6-[4-(3-aminopropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

258

257

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[3-(etilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-(4-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-2,6-difluorofenil)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

6-[4-(3-azetidin-1-ilpropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[2-(etilamino)etoxi]fenil}-N-

259

258

[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[2-(dimetilamino)etoksi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-(4-{[3-(dimetilamino)propil]tio}-2,6-difluorofenil)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

2-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoksi]etanol,

3-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoksi]propan-1-ol,

4-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoksi]butan-1-ol,

N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-

260

difluorofenil]-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-trimetilpropan-1,3-diamina,

N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilpropan-1,3-diamina,

N<sup>1</sup>-[4-(5-cloro-7-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletan-1,2-diamina,

5-bromo-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}-N-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,

5-cloro-6-{3-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina; y

5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-etiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

20

53. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

54. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-[4-(3-aminopropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

56. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

57. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(etilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

262

58. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-(4-{3-[etil(metil)amino]propoxi}-2,6-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

59. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

61. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

62. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 6-[4-(3-azetidin-1-ilpropoxi)-2,6-difluorofenil]-5-cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

262

63. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

64. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[2-(metilamino)etoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

66. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

67. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-[2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

269

763

68. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-(4-{[3-(dimetilamino)propil]tio}-2,6-difluorofenil)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

69. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 2-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]etanol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

70. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 3-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]propan-1-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

71. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 4-[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenoxi]butan-1-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

72. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es  $N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^1, N^3, N^3$ -trimetilpropan-1,3-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

265

73. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es  $N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^3, N^3$ -dimetilpropan-1,3-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

74. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es  $N^1$ -[4-(5-cloro-7-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,5-difluorofenil]- $N^2, N^2$ -dimetiletan-1,2-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

75. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-bromo-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

76. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2,6-difluorofenil}-N-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

77. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-2,6-difluorofenil}-N-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

265

78. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{3-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

79. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{3-[4-(dimetilamino)butoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

80. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

81. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2,6-difluorofenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

82. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

267

266

83. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es cloruro ácido de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

84. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

85. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es sal de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

86. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es cloruro ácido de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

87. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

268

267

88. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es sal de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

89. El compuesto de conformidad con la reivindicación 84, caracterizado porque es el dihidrato.

90. El compuesto de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque es el dihidrato.

91. El compuesto de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado porque es el dihidrato.

92 El compuesto de conformidad con la reivindicación 88, caracterizado porque es el dihidrato.

93. El compuesto, caracterizado porque es la sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

94. El compuesto, caracterizado porque es la sal de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

95. El compuesto, caracterizado porque es cloruro ácido de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

269

268

96. El compuesto, caracterizado porque es la sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina dihidratada.

97. El compuesto, caracterizado porque es la sal de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina dihidratada.

98. Un polimorfo de un compuesto de conformidad con la reivindicación 93, caracterizado porque tiene la difracción de rayos X (XRD), valores en grados del ángulo 2-teta como se establece en la Tabla 20.

99. Un polimorfo de un compuesto de conformidad con la reivindicación 94, caracterizado porque tiene la difracción de rayos X (XRD), valores en grados del ángulo 2-teta como se establece en la Tabla 20.

100. Un polimorfo de un compuesto de conformidad con la reivindicación 96, caracterizado porque tiene la difracción de rayos X (XRD), valores en grados del ángulo 2-teta como se establece en la Tabla 20.

101. Un polimorfo de un compuesto de conformidad con la reivindicación 97, caracterizado porque tiene la difracción de rayos X (XRD), valores en grados del ángulo 2-teta como se

270

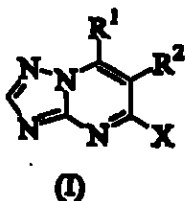
establece en la Tabla 20.

102. Un método para promover la polimerización de tubulina 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) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 101 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

103. Un método para estabilizar microtúbulos en un sistema que contiene tubulina, caracterizado porque comprende poner en contacto el sistema con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 101 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

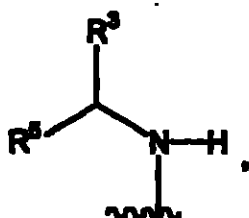
104. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 101 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

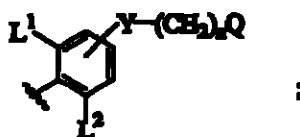


caracterizado porque:

$R^1$  es



$R^2$  es un radical



$n$  es un entero de 2, 3 ó 4;

$X$  es Cl o Br;

$Y$  es O, S o  $NR^4$ ;

$Q$  se selecciona de  $-NR^6R^7$  y  $-OH$ ;

$L^1$  y  $L^2$  son cada uno independientemente H, F, Cl, Br o  $CF_3$ ;

$R^3$  es  $CF_3$  o  $C_2F_5$ ;

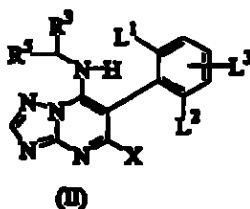
$R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^6$  y  $R^7$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_3$ ; o

$R^6$  y  $R^7$  opcionalmente cuando se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que cada uno se enlaza forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno y 0-1 átomos de oxígeno o 0-1 átomos de azufre y opcionalmente sustituido con  $R^8$ ;

291

$R^8$  es alquilo  $C_1-C_3$ ;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula  
(II):



en donde  $L^3$  es un grupo saliente con un compuesto de la fórmula  $HY-(CH_2)_nQ$  en presencia de una base fuerte opcionalmente en presencia de un solvente aprótico para dar un compuesto de la fórmula (I) y si se desea, aislar como una sal farmacéuticamente aceptable.

106. Un proceso de conformidad con la reivindicación 105, caracterizado porque el grupo saliente  $L^3$  es F e Y es O.

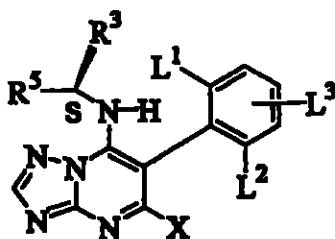
107. Un proceso de conformidad con la reivindicación 105 ó 106, caracterizado porque la base fuerte se selecciona de un hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino e hidruro de metal alcalino.

108. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 105 a 107, caracterizado porque el solvente aprótico se selecciona de sulfóxido de dimetilo y dimetilformamida.

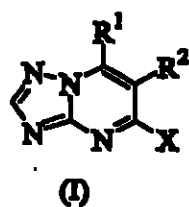
109. Un proceso de conformidad con cualquiera de las

273

reivindicaciones 105 a 108, caracterizado porque la fórmula (II) se representa por la fórmula:

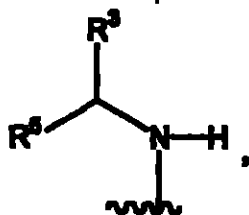


110. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I):

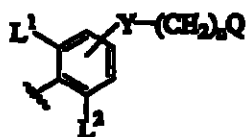


caracterizado porque:

$R^1$  es



$R^2$  es un radical del grupo



$n$  es un entero de 2, 3 ó 4;

X es Cl o Br;

Y es CH<sub>2</sub>;

Q es -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son cada uno independientemente H, F, Cl, Br o CF<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>;

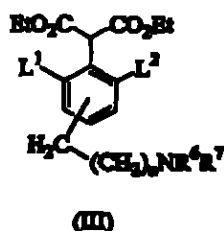
R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

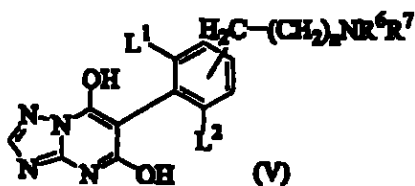
R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> opcionalmente cuando se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que cada uno se enlaza forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros con 1-2 átomos de nitrógeno y 0-1 átomos de oxígeno o 0-1 átomos de azufre y opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar el diéster (III)

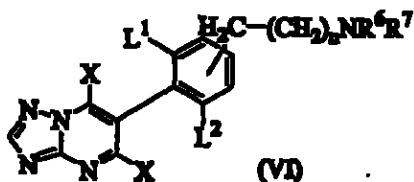


con 2-amino-1,3,4-triazol en presencia de una base para proporcionar un compuesto (V) de la fórmula:

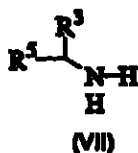


274

b) halogenar el compuesto (V) con  $\text{POX}_3$  para proporcionar el compuesto 5,7-dihalo (VI):



c) hacer reaccionar el compuesto 5,7-dihalo (VI) con amina (VII):



en presencia de una base en un solvente aprótico para proporcionar el compuesto correspondiente de la fórmula (I), en donde Y es  $-\text{CH}_2-$  y, si se desea, aislar como una sal farmacéuticamente aceptable.

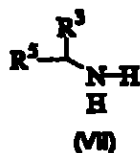
111. Un proceso de conformidad con la reivindicación 110, caracterizado porque la base es N,N-diisopropiletilamina.

112. Un proceso de conformidad con la reivindicación 110 6 111, caracterizado porque el solvente aprótico se selecciona de sulfóxido de dimetilo y dimetilformamida.

276

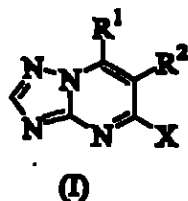
275

113. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 110 a 112, caracterizado porque la amina (VII):



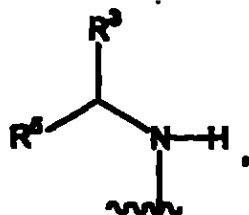
tiene la configuración (S).

114. Un proceso para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I):

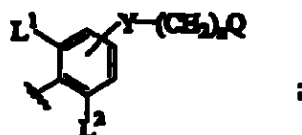


caracterizado porque:

$R^1$  es



$R^2$  es un radical:



277

276

n es un entero 3;

X es Cl;

Y es O;

Q es  $-NR^6R^7$ ;

$L^1$  y  $L^2$  son cada uno F;

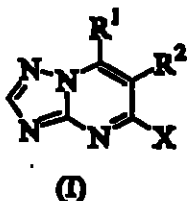
$R^3$  es  $CF_3$ ;

$R^5$  es  $CH_3$ ;

$R^6$  es H;

$R^7$  es  $CH_3$ ;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I):



en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y X se definen anteriormente con un ácido que forma una sal farmacéuticamente aceptable opcionalmente en presencia de una base fuerte en un solvente, para dar una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula (I).

115. Un proceso de conformidad con la reivindicación 114, caracterizado porque el solvente es agua, metanol, etanol o isopropanol o combinaciones de los mismos.

116. Un proceso de conformidad con la reivindicación 114, caracterizado porque el solvente es agua.

117. Un proceso de conformidad con cualquiera de las

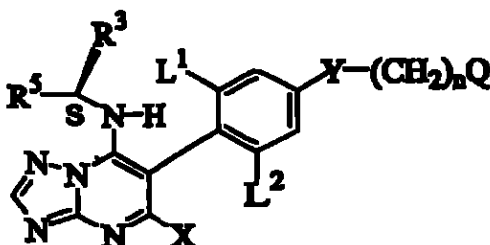
278

277

reivindicaciones 114 a 116, caracterizado porque la base fuerte se selecciona de un hidróxido de metal alcalino y carbonato de metal alcalino.

118. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 114 a 117, caracterizado porque el ácido que forma la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de ácido fumárico y ácido succínico.

119. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 114 a 118, caracterizado porque la fórmula (I) se representa por la fórmula:



120. El proceso de conformidad con la reivindicación 119, caracterizado porque se produce la sal de succinato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

121. El proceso de conformidad con la reivindicación 119, caracterizado porque se produce la sal de fumarato de 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

279

278

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-03-15-197  
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. A246702
  9. Sello/Estampilla
  10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de New Jersey

TRANSLADORA OFICIAL  
RES. 2177/03 MINJUSTICIA  
CSG  
ANITA ESCOBAR TAMAYO

279

**AM101270 L1**

**AFFIDAVIT**

Yo, William H. Calnan, Subsecretario, Wyeth Holdings Corporation, mediante el presente certifico que he comparado la copia adjunta con la Cesión original (para U.S.S.N. 60/505.544 y cualquier equivalente legal de ella en un país extranjero, para la invención llamada: "6-[(SUSTITUIDO)FENIL JTRIAZOLOPIRIMIDINAS COMO AGENTES ANTICÁNCER" CON FECHA 12 DE NOVIEMBRE DE 2003 DE NAN ZHANG, Semiramis Ayrat-Kaloustian, THai Nguyen, Yanzhong Wu y Wei Tong 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.

280

**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

282

281

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: Yanzhong WU  
         Residencia: 1580 Pelham Parkway S., Apt. 4K, Bronx, NY 10461  
         Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

- (5)    Nombre Completo del Inventor: Wei TONG

282

Residencia: 36 Loneragan Drive, Suffern, NY 10901

Ciudadanía: China

---

(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:

**"6-[ (SUSTITUIDO) FENIL ]TRIAZOLOPIRIMIDINAS 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:

283

(c) ☒ solicitud provisional de los EE.UU., no presentada aún,  
nombrando al inventor(es) anteriormente nombrado para la  
invención anteriormente mencionada

☒ Etiqueta de correo expreso no.:

(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 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)

11 / 12 / 2003

Nan ZHANG

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York     )  
                                          ) ss:  
Condado de Rockland     )

285

El día 12 de noviembre 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

12 de noviembre de 2003  
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York     )  
                                          ) ss:  
Condado de Rockland     )

El día 12 de noviembre 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

287

286

(firma: ilegible)  
Thai NGUYEN

12 de noviembre de 2003  
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York     )  
                                          ) ss:  
Condado de Rockland     )

El día 12 de noviembre 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

(firma: ilegible)  
Yanzhong WU

12 de noviembre de 2003  
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York     )  
                                          ) ss:  
Condado de Rockland     )

El día 12 de noviembre de 2003, Yanzhong WU compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento

288

287

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

---

|                   |                         |
|-------------------|-------------------------|
| (firma: ilegible) | 12 de noviembre de 2003 |
| Wei TONG          | Fecha                   |

---

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York     )  
                                          ) ss:  
Condado de Rockland     )

El día 12 de noviembre de 2003, Wei TONG 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

(firma: ilegible)  
Notario Público

289

268

## RECONOCIMIENTO

Estado de \_\_\_\_\_ )  
 Condado de \_\_\_\_\_ ) ss:

El día \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2003, \_\_\_\_\_ 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.

## Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 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.

Colombia  
PRODUCTORA OFICIAL  
REG. 1177/88 MIDEJUNISTA  
*Quinta Sección*  
ANTHONY EDUARDO TAMAYO

290

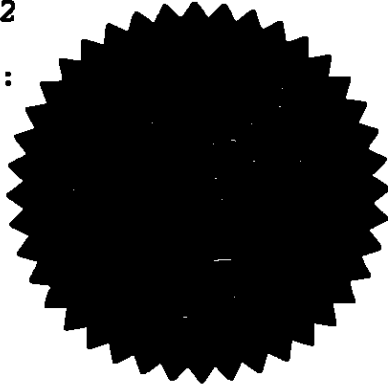
APOSTILLE

(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. A246702
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



*John E McCormac*

**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 U.S.S.N. 60/505,544, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "6-[(SUBSTITUTED)PHENYL]TRIAZOLOPYRIMIDINES AS ANTICANCER AGENTS") dated November 12, 2003 from Nan Zhang, Semiramis Ayrat-Kaloustian, Thai Nguyen, Yanzhong Wu, and Wei Tong to Wyeth Holdings Corporation and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 12<sup>th</sup> day of December, 2005, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth Holdings Corporation

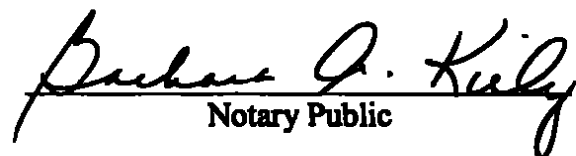
  
 William H. Calnan  
 Assistant Secretary

TO BE USED IN COLOMBIA

**ACKNOWLEDGMENT**

State of New Jersey   )  
                                   )  
 County of Morris       )

On this 12<sup>th</sup> 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**

291

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 64<sup>th</sup> 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: Yanzhong WU  
Residence: 1580 Pelham Parkway S., Apt. 4K, Bronx, NY 10461  
Citizenship: United States of America
- 
- (5) Full Name of Inventor: Wei TONG  
Residence: 36 Lonergan Drive, Suffern, NY 10901  
Citizenship: China
- 
- (6) Full Name of Inventor:  
Residence:  
Citizenship:
- 

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth Holdings Corporation  
Five Giralda Farms  
Madison, NJ 07940-0874

293

292

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:

**6-[(SUBSTITUTED)PHENYL]TRIAZOLOPYRIMIDINES 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.:  
(d) ☒ U.S. Patent Application No. 60/505,544 filed on: September 24, 2003  
(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.

294

293

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

11/12/2003  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }  
County of Rockland }

ss:

On the Nov day of 12, 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

[Signature]  
Notary Public

Semiramis AYRAL-KALOUSTIAN  
Semiramis AYRAL-KALOUSTIAN

Nov 12, 2003  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }  
County of Rockland }

ss:

On the Nov day of 12, 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

[Signature]  
Notary Public

295

294

Thai NGUYEN  
Thai NGUYEN

Nov. 12, 2003  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }  
County of Rockland } ss:

On the 12<sup>th</sup> day of Nov. 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.

ROSEANN D. JASTROW  
NO. 01JA808816  
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
MY COMMISSION EXPIRES 01-08-2007

Rose Ann D. Jastrow  
Notary Public

Yanzhong WU  
Yanzhong WU

Nov. 12, 2003  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }  
County of Rockland } ss:

On the 12<sup>th</sup> day of November 2003, Yanzhong WU 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.

ROSEANN D. JASTROW  
NO. 01JA808816  
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
MY COMMISSION EXPIRES 01-08-2007

Rose Ann D. Jastrow  
Notary Public

296

295

Wei TONG 12 Nov 2003  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }  
County of Rockland }

On the 12<sup>th</sup> day of Nov 2003, Wei TONG 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. 01MD4944023  
Qualified in Rockland County  
Commission Expires Nov. 14, 2006

[Signature]  
Notary Public

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of \_\_\_\_\_ }  
County of \_\_\_\_\_ }

On the \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_ 2003, \_\_\_\_\_ 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.

\_\_\_\_\_  
Notary Public

297

298  
296

## 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 ] 90
- ◆ 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 Abril 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](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

297

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Folio 299

2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
LLOREDA ALICIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
WYETH HOLDINGS CORPORATION

|            |                            |               |
|------------|----------------------------|---------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 06 38133      |
|            | Solicitud internacional    | US2004/030515 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 24/04/2006    |
|            | Trámite                    | 11            |
|            | Evento                     | 378           |
|            | Actuación                  | 416           |
|            | Oficio No.                 | 1048          |
|            | 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, 04 AGO. 2006.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpal