

Qf



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATEENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-76505

TITULO: FORMAS DE SAL DE 4-(4- METILPIPERAZIN -1- ILMETIL) -N- (4-
METIL-3-(4-PIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN -2-ILAMINO) FENIL)- BENZAMIDA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, 3 de agosto 2006

P2006/000146

55

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06/146
2 48
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-076505-00000-0000
Fec: 2005-08-03 17:07:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tit. 11 PATENTE MI
Ent: 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Fec: 06-04-05

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

04/09/04

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel,
Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: SUIZA

Lugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PÁGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/001077

Fecha Febrero 3, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/075454

Fecha Agosto 18, 2005

4

Título (54) FORMAS DE SAL DE 4-(4-METILPIPERAZIN-1-ILMETIL)-N-
[4-METIL-3-(4-PIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)FENIL]-
BENZAMIDA

Clasificación Internacional (51) C07D 401/04 ; A61K31/535 ; A61K31/165
A61P 35/00

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 4, 2004

(31) Número de Solicitud

60/541.817

5

Comprobante de pago No. 06 - 56.524

Fecha Julio 25, 2006

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/001077

HANS MICHAEL BÜRGER
Maiengasse 28, CH-4123 Allschwil
Suiza
Nacionalidad: Alemana

PAUL WILLIAM MANLEY
Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim
Suiza
Nacionalidad: Britanica

MICHAEL MUTZ
Mozartstrasse 33, 79104 Freiburg i. Br.
Alemania
Nacionalidad: Alemana

28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-076505- -00000-0000
Fec: 2006-08-03 17:07:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
TIT. 11 PATENTE/IN
EVE: 379 PASIONACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

TIPO OFICIAL DE CAJA : 06 - 56,324
FECHA : JULIO 25 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198869	25/07/2006	3,867,000.00

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

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 August 2005 (18.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/075454 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 401/00 (74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP2005/001077 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NL, 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.
- (22) International Filing Date: 3 February 2005 (03.02.2005)
- (23) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/541,817 4 February 2004 (04.02.2004) US (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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG (CH/CH); Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH (AT/AT); Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventor/Applicants (for US only): BÜRGER, Hans, Michael [DE/CH]; Malengasse 28, CH-4123 Allschwil (CH). MANTLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH). MUTZ, Michael [DE/DE]; Mozartstrasse 33, 79104 Freiburg i. Br. (DE).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- 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.

WO 2005/075454 A2

(54) Title: SALT FORMS OF 4-(4-METHYLPYPERAZIN-1-YLMETHYL)-N-(4-METHYL-3-(4-PYRIDIN-3-YL)PYRIMIDIN-2-YLAMINO)PHENYL-BENZAMIDE

(57) Abstract: The present invention relates to acid addition salts of 4-[4-methyl-1-piperazinylmethyl]-N-[4-methyl-3-[(4-pyridinyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-benzamide, which are selected from the group consisting of a tartrate salt, such as a (D)(-) tartrate salt or a (L)(+) tartrate salt, a hydrochloride salt, a citrate salt, a malate salt, a fumarate salt, a succinate salt, a benzoate salt, a benzenesulfonate salt, a pantoate salt, a formate salt, a malonate salt, a 1,5-naphthalenedisulfonate salt, a salicylate salt, a cyclohexanesulfonate salt, a lactate salt, a mandelate salt, a glutarate salt, an adipate salt, a squarate salt, a vanillate salt, an oxalacetate salt, an ascorbate salt and a sulfate salt.

Salt forms of 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-N-[4-methyl-3-[(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino]phenyl]-benzamide

The present invention relates to salt forms of the pharmaceutically active compound 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[(4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-benzamide.

The pharmaceutically active compound 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[(4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl)amino]phenyl]-benzamide is commonly known by its INN name Imatinib. Imatinib and its preparation are described in U.S. Patent No. 5,521,184.

Basic pharmaceutically active compounds are commonly formulated into pharmaceutical preparations as an acid addition salt form, particularly as a crystalline acid addition salt. For example, Imatinib is marketed in many countries as its monomethanesulfonate salt (Imatinib mesylate) under the brandname GLIVEC or GLEEVEC. Two crystal forms of Imatinib mesylate are described in WO 98/03854. The crystal form designated as the beta form is described as having physical properties that make it advantageous for the manufacture of solid oral pharmaceutical dosage forms, such as tablet and capsule dosage forms.

Although it is known that the preparation of salt forms may improve the physical or pharmaceutical properties of a basic pharmaceutically active compound, it is not possible to predict which salt forms may possess advantages for a particular purpose prior to the actual preparation and characterization of the salt form. The present invention relates to salt forms of Imatinib, other than Imatinib mesylate, that are useful for the manufacture of solid or liquid pharmaceutical dosage forms, particularly solid oral dosage forms, such as tablets and capsules, and liquid oral dosage forms, such as orally administered solutions and suspensions, as well as suppositories and other pharmaceutical dosage forms. Each of these salt forms possesses one or more properties that provides advantages when used as a pharmaceutical active ingredient, such as physical properties that make it easier to manufacture one or more dosage forms, improved stability, improved bioavailability and other such properties that are known to one of skill in the art.

The salt forms of Imatinib are prepared by methods known in the art for making acid addition salts of amines, e.g., by treatment of Imatinib with an acid or a suitable anion.

7

- 2 -

exchange reagent. Typically, Imatinib or a solution of Imatinib is combined with a solution of an organic or mineral acid in, e.g., a lower alcohol, such as methanol or ethanol, with or without heating. The salt is isolated by crystallization or by evaporation of the solvent and, if desired, purified by re-crystallization from an appropriate re-crystallization solvent by methods known to one of skill in the art.

For the purpose of administering a salt of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide by means of an oral solution, in general those salts are preferred having an increased water solubility compared to the free base. Salts having a lower water solubility compared to the free base, render them in general more suitable for the manufacture of sustained release formulations compared to the free base.

Important embodiments of this invention include salts of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide selected from the group consisting of a tartrate salt, such as a (D)(-) tartrate salt or a (L)(+) tartrate salt, a hydrochloride salt, a citrate salt, a malate salt, particularly a D-malate salt, a fumarate salt, a succinate salt, a benzoate salt, a benzenesulfonate salt, a pamoate salt, a formate salt, a malonate salt, a 1,5-naphthalenedisulfonate salt, a salicylate salt, a cyclohexanesulfamate salt, a lactate salt, particularly a (S)-lactate salt, a mandelate salt, particularly an (R)(-) mandelate salt, a glutarate salt, an adipate salt, a squarate salt, a vanillate salt, an oxaloacetate salt, an ascorbate salt, particularly an (L)-ascorbate salt and a sulfate salt.

Further important embodiments of this invention include Imatinib ascorbate, Imatinib formate, Imatinib malonate, Imatinib oxaloacetate, Imatinib squarate and Imatinib vanillate.

In a preferred embodiment of the present invention, the acid addition salt is selected from the group consisting of a tartrate salt, such as a (D)(-) tartrate salt or a (L)(+) tartrate salt, a hydrochloride salt, a citrate salt, a malate salt, particularly a D-malate salt, a fumarate salt, a succinate salt, a benzoate salt, a benzenesulfonate salt, a pamoate salt, a hemiformate salt, a malonate salt, a salicylate salt, a cyclohexanesulfamate salt, a mandelate salt, particularly an (R)(-) mandelate salt, a hemiglutarate salt, an adipate salt, a vanillate salt and a sulfate salt.

- 3 -

In a further preferred embodiment of the present invention, the acid addition salt is selected from the group consisting of imatinib D-tartrate, imatinib D-malate, imatinib hemiformate, imatinib malonate, imatinib salicylate, imatinib hemiglutamate, imatinib cyclohexanesulfamate, imatinib mandelate, particularly imatinib (*R*)(-) mandelate, imatinib adipate, imatinib vanillate and imatinib sulfate.

The present invention further relates to a pharmaceutical composition comprising one of the above mentioned salts of imatinib and a pharmaceutically acceptable carrier.

In one embodiment, the invention relates to a pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and an acid addition salt of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide selected from the group consisting of a tartrate salt, such as a (*D*)(-) tartrate salt or a (*L*)(+) tartrate salt, a hydrochloride salt, a citrate salt, a malate salt, particularly a *D*-malate salt, a fumarate salt, a succinate salt, a benzoate salt, a benzenesulfonate salt, a pamoate salt, a formate salt, a malonate salt, a 1,5-naphthalenedisulfonate salt, a salicylate salt, a cyclohexanesulfamate salt, a lactate salt, particularly a (*S*)-lactate salt, a mandelate salt, particularly an (*R*)(-) mandelate salt, a glutarate salt, an adipate salt, a squarate salt, a vanillate salt, an oxaloacetate salt, an ascorbate salt, particularly an (*L*)-ascorbate salt and a sulfate salt.

In an important embodiment, the acid addition salt is selected from the group consisting of imatinib ascorbate, imatinib formate, imatinib malonate, imatinib oxaloacetate, imatinib squarate and imatinib vanillate.

The invention relates also to a process for the treatment of warm-blooded animals suffering from a tumour disease, wherein a quantity of one of acid addition salt of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide disclosed herein which is effective against the disease concerned, especially a quantity with antiproliferative and especially tumour-inhibiting efficacy, is administered to warm-blooded animals in need of such treatment, especially the treatment of gliomas, ovarian tumours, prostate tumours, gastro-intestinal stromal tumors, colon tumours, and tumours of the lung, such as especially small cell lung carcinoma, and tumours of the breast or other gynaecological tumours and, in particular leukemia. Depending on species, age, individual condition, mode of administration, and the clinical picture in question, effective

9

doses, for example daily doses of about 10–2000 mg, preferably 25–1000 mg, especially 50–800 mg, are administered to warm-blooded animals of about 70 kg bodyweight.

In a further aspect, the present invention relates to the use of an acid addition salt of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide according to any one claims 1 to 4 for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment of a tumour disease, especially the treatment of gliomas, ovarian tumours, prostate tumours, gastro-intestinal stromal tumors, colon tumours, and tumours of the lung, such as especially small cell lung carcinoma, and tumours of the breast or other gynaecological tumours and, in particular leukemia.

The following Examples illustrate the invention without limiting the scope thereof.

Example 1

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, tartrate

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (4.94 g, 10 mmol) is added to a solution of (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioic acid (*L*-(+)-tartaric acid; Fluka, Buchs, Switzerland; 1.50 g, 10 mmol) in hot ethanol (40 mL). The solution is evaporated to dryness under reduced pressure and the resulting residue is re-crystallized from methanol to afford, after filtering and drying, 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, tartrate as a pale-yellow crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 60.18; H, 5.96; N, 14.86%; H₂O, 2.25%. Calculated for C₂₃H₂₇N₇O₇ · 0.82 H₂O: C, 60.19; H, 5.91; N, 14.89%. H₂O, 2.24%.

Example 2

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, hydrochloride

Aqueous hydrochloric acid (0.99 g of 37%) is added to a solution of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (4.94 g, 10 mmol) in ethanol (20 mL). The solution is evaporated to dryness under reduced pressure and the resulting residue is re-crystallized from ethanol – ethylacetate. The product is filtered-off and re-crystallized from isopropanol to afford, after filtering and drying,

- 5 -

4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, hydrochloride as a pale-yellow crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 85.27; H, 8.07; N, 18.19; Cl, 6.55%; H₂O, 0.58%. Calculated for C₂₈H₃₂N₇OCl · 0.17 H₂O: C, 85.33; H, 8.11; N, 18.39; Cl, 6.65%; H₂O, 0.57%.

Example 3

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, citrate

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (4.94 g, 10 mmol) is added to a solution of anhydrous 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylic acid (citric acid; Merck, Darmstadt, BRD; 1.92 g, 10 mmol) in methanol (30 mL) at room temperature. Upon cooling, 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, citrate crystallizes and is filtered and dried to afford a pale-yellow crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 59.24; H, 5.71; N, 13.60%; H₂O, 2.14%. Calculated for C₃₅H₃₈N₇O₈ · 0.83 H₂O: C, 60.00; H, 5.85; N, 13.99%; H₂O, 2.13%.

Example 4

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, malate

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (4.94 g, 10 mmol) is added to a solution of (2S)-(-)-hydroxybutanedioic acid (L-(-)-malic acid; Fluka, Buchs, Switzerland; 1.34 g, 10 mmol) in water (40 mL). The mixture is heated and the resulting hot solution is filtered and evaporated to dryness under reduced pressure to give a residue which is re-crystallized from ethanol, filtered and dried to give 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, malate as a pale-yellow crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 62.88; H, 6.04; N, 15.60%; H₂O, 0.45%. Calculated for C₃₃H₃₇N₇O₆ · 0.16 H₂O: C, 62.86; H, 5.97; N, 15.55%; H₂O, 0.46%.

Example 5

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, fumarate

(*Trans*)-butenedioic acid (fumaric acid; Fluka, Buchs, Switzerland; 1.16 g, 10 mmol) is added to a solution of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-*N*-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (4.94 g, 10 mmol) in ethanol (25 mL). The mixture is heated to 90°C, treated with water (18 g) and filtered. Upon cooling, the product crystallizes and is filtered and dried to afford 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-*N*-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, fumarate a pale-yellow crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 63.91; H, 5.99; N, 15.74%; H₂O, 1.27%. Calculated for C₃₃H₃₅N₇O₅ · 0.44 H₂O: C, 64.18; H, 5.86; N, 15.88%; H₂O, 1.28%.

Example 6

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-*N*-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, succinate

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-*N*-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (4.94 g, 10 mmol) is added to a solution of butanedioic acid (succinic acid; Fluka, Buchs, Switzerland; 1.18 g, 10 mmol) in ethanol (25 mL). The mixture is heated to 90°C, treated with water (0.2 g) and filtered. Upon cooling, the product crystallizes and is filtered and dried to afford 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-*N*-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, succinate as a pale-yellow crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 64.19; H, 6.11; N, 15.82%; H₂O, 0.87%. Calculated for C₃₃H₃₇N₇O₆ · 0.30 H₂O: C, 64.23; H, 6.14; N, 15.89%; H₂O, 0.88%.

Example 7

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-*N*-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, benzoate

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-*N*-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (4.94 g, 10 mmol) is added to a solution of benzoic acid (Fluka, Buchs, Switzerland; 1.22 g, 10 mmol) in xylene (50 mL). The mixture is heated and the resulting hot solution is filtered. Upon cooling, the product crystallizes and is filtered and dried to afford 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-*N*-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, benzoate as a pale-brown crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 70.13; H, 6.12; N, 16.24%. Calculated for C₃₈H₃₇N₇O₃: C, 70.22; H, 6.08; N, 16.92%.

12

Example 9

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, benzenesulphonate

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (4.94 g, 10 mmol) is added to a solution of benzenesulphonic acid (Fluka, Buchs, Switzerland; 1.61 g, 10 mmol) in hot toluene (40 mL). The solution is evaporated to dryness under reduced pressure and the resulting residue is re-crystallized from ethanol – ethylacetate. The product is filtered-off and dried to afford 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, benzenesulphonate as a pale-yellow crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 64.19; H, 5.68; N, 14.93; S, 4.87%; H₂O, 0.34%. Calculated for C₂₈H₂₇N₇O₄S - 0.12 H₂O: C, 64.28; H, 5.74; N, 14.98; S, 4.80%; H₂O, 0.33%.

Example 10

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, pamoate

A mixture of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (4.94 g, 10 mmol) and 4,4'-methylenebis[3-hydroxy-2-naphthoic acid (Fluka, Buchs, Switzerland; 3.88 g, 10 mmol) in ethanol (50 mL) is heated. Water (25 mL) is then added. Upon cooling, the product crystallises and is filtered-off and dried to afford 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, pamoate as a pale-yellow solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 69.12; H, 5.62; N, 10.88%; H₂O, 2.50%. Calculated for C₆₂H₄₇N₇O₇ - 1.26 H₂O: C, 69.04; H, 5.52; N, 10.84%; H₂O, 2.51%.

Example 11

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, salicylate

A solution of 2-hydroxybenzoic acid (salicylic acid; Fluka, Buchs, Switzerland; 558 mg, 4 mmol) in ethanol (50 mL) is added to a solution of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (1.975 g, 4 mmol) in hot ethanol (150 mL at 90°C). The hot solution is reduced in volume to 80 mL by rotary evaporation at 90°C and 400 mbar and then slowly cooled to 20°C to afford, after filtering

and drying, 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, salicylate as a crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 68.18; H, 5.93; N, 15.52; O, 10.42%. H₂O, 0.31%. Calculated for C₃₀H₃₇N₇O₄ - 0.11 H₂O: C, 68.23; H, 5.92; N, 15.47; O, 10.38%. H₂O, 0.31%.

Example 12

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide vanillate

A solution of 4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid (vanillic acid; Fluka, Buchs, Switzerland; 694 mg, 4 mmol) in ethanol (50 mL) is added to a solution of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (1.975 g, 4 mmol) in hot ethanol (150 mL at 90°C). The solution is evaporated to dryness under reduced pressure and the resulting residue is re-crystallized from ethanol - acetone. The product is filtered-off and dried to afford 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, vanillate as a crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 66.81; H, 6.18; N, 14.74; O, 12.86%. H₂O, 0.84%. Calculated for C₃₇H₃₈N₇O₆ - 0.31 H₂O: C, 66.59; H, 5.98; N, 14.69; O, 12.73%. H₂O, 0.84%.

Example 13

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, cyclohexanesulphamate

A solution of N-cyclohexylsulphamic acid (Fluka, Buchs, Switzerland; 732 mg, 4 mmol) in ethanol (100 mL) is added to a solution of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (1.975 g, 4 mmol) in hot ethanol (150 mL at 90°C). The solution is evaporated to dryness under reduced pressure and the resulting residue is re-crystallized from ethanol - isopropanol. The product is filtered-off and dried to afford 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, sulphamate as a crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 61.13; H, 6.75; N, 15.87; O, 11.80; S, 4.57%. H₂O,

12

- 9 -

1.69%. Calculated for $C_{30}H_{44}N_6O_4S - 0.40 \text{ i-PrOH} - 0.70 \text{ H}_2\text{O}$: C, 61.28; H, 8.90; N, 15.79; O, 11.50; S, 4.52%. H_2O , 1.78%.

Example 14

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, hemiglutarate

A solution of 1,5-pentanedioic acid (glutaric acid; Fluka, Buchs, Switzerland; 539 mg, 4 mmol) in ethanol (80 mL) is added to a solution of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (1.975 g, 4 mmol) in hot ethanol (150 mL at 90°C). The hot solution is reduced in volume to 80 mL by rotary evaporation at 90°C and 400 mbar and then slowly cooled to 20°C to afford, after filtering and drying, 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, hemiglutarate as a crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 64.62; H, 5.81; N, 16.81; O, 11.96%. H_2O , 4.14%. Calculated for $C_{32}H_{38}N_7O_5 - 1.5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 64.74; H, 6.62; N, 16.51; O, 12.13%. H_2O , 4.55%.

Example 15

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, malonate

A solution of 1,3-propanedioic acid (malonic acid; Fluka, Buchs, Switzerland; 420.5 mg, 4 mmol) in ethanol (80 mL) is added to a solution of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (1.975 g, 4 mmol) in hot ethanol (150 mL at 90°C). The hot solution is slowly cooled to 20°C to afford, after filtering and drying, 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, malonate as a crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 64.0; H, 6.1; N, 16.3; O, 13.6%. H_2O , < 0.3%. Calculated for $C_{32}H_{38}N_7O_6$: C, 64.31; H, 5.90; N, 16.40; O, 13.38%.

Example 16

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, sulphate

A solution of sulphuric acid (Fluka, Buchs, Switzerland; 4.0 mL of 1M) in ethanol (50 mL) is added to a solution of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (1.975 g, 4 mmol) in hot ethanol (350 mL at 90°C). The hot solution is slowly cooled to 20°C to afford, after filtering and drying, 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, sulphate as a crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 55.17; H, 5.82; N, 15.57; O, 18.29; S, 5.28%. H₂O, 5.89%. Calculated for C₂₈H₃₃N₇O₈S - 2.06 H₂O: C, 55.34; H, 5.95; N, 15.59; O, 17.98; S, 5.10%. H₂O, 5.90%.

Example 17

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, adipate

A solution of 1,6-hexanedioic acid (adipic acid; Fluka, Buchs, Switzerland; 1081 mg, 4 mmol) in ethanol (80 mL) is added to a solution of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (1.975 g, 4 mmol) in hot ethanol (150 mL at 90°C). The hot solution is reduced in volume to 80 mL by rotary evaporation at 90°C and 400 mbar and then slowly cooled to 20°C to afford, after filtering and drying, 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, adipate as a crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 64.97; H, 6.33; N, 15.44; O, 12.77%. H₂O, 1.43%. Calculated for C₃₈H₄₁N₇O₈ - 0.5 H₂O: C, 64.76; H, 6.53; N, 15.10; O, 13.61%. H₂O, 1.44%.

Example 18

4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, (R)-(-)-mandelate

A solution of (R)-(-)-alpha-hydroxybenzeneacetic acid ((D)-(-)-mandelic acid; Fluka, Buchs, Switzerland; 553 mg, 3.13 mmol) in ethanol (80 mL) is added to a solution of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (1.975 g, 4 mmol) in hot ethanol (150 mL at 90°C). The hot solution is reduced in volume to 80 mL by rotary evaporation at 90°C and 400 mbar and then slowly cooled to 20°C to afford, after filtering and drying, 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, mandelate as a crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 68.80; H, 6.27; N, 15.19; O, 9.91%. H₂O, 0.22%. Calculated for C₃₇H₃₉N₇O₄ - 0.08 H₂O: C, 68.87; H, 6.10; N, 15.15; O, 10.09%. H₂O, 0.22%.

16

Example 19**4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, malate**

A solution of (2R)-(-)-hydroxybutanedioic acid ((D)-malic acid; Fluka, Buchs, Switzerland; 553 mg, 2.83 mmol) in ethanol (60 mL) is added to a solution of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (1.975 g, 4 mmol) in hot ethanol (150 mL at 90°C). The hot solution is reduced in volume to 80 mL by rotary evaporation at 90°C and 400 mbar and then slowly cooled to 20°C to afford, after filtering and drying, 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, malate as a crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 62.14; H, 6.33; N, 15.48; O, 16.18%. H₂O, 1.99%. Calculated for C₃₃H₃₇N₇O₈ - 0.71 H₂O: C, 61.88; H, 6.05; N, 15.31; O, 16.76%. H₂O, 2.00%.

Example 20**4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, (D)-(-)-tartrate**

A solution of (2S,3S)-2,3-dihydroxy-butanedioic acid (tartaric acid; Fluka, Buchs, Switzerland; 606.5 mg, 1.97 mmol) in ethanol (60 mL) is added to a solution of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (1.975 g, 4 mmol) in hot ethanol (150 mL at 90°C). The hot solution is slowly cooled to 20°C to afford, after filtering and drying, 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, tartrate as a crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 60.54; H, 6.08; N, 14.37; O, 18.89%. H₂O, 1.32%. Calculated for C₃₃H₃₇N₇O₇ - 0.50 EtOH - 0.50 H₂O: C, 60.43; H, 6.12; N, 14.51; O, 18.94%. H₂O, 1.33%.

Example 21**4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, hemiformate**

A solution of formic acid (Fluka, Buchs, Switzerland; 368 mg, 8 mmol) in ethanol (20 mL) is added to a solution of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide (1.975 g, 4 mmol) in hot ethanol (150 mL at 90°C). The solution is evaporated to dryness under reduced pressure and the resulting residue is

17

re-crystallized from acetone. The product is filtered-off and dried to afford 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide, hemiformate as a crystalline solid, having the following analytical properties: Analysis found: C, 68.50; H, 8.24; N, 18.93; O, 6.43%. H₂O, 1.69%. Calculated for C₂₈H₃₄N₁₄O₄ · 1.80 H₂O: C, 68.48; H, 8.25; N, 18.95; O, 6.34%. H₂O, 0.17%.

Example 22 - Capsules

Capsules containing 100 mg of a 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide salt ("Salt") are usually prepared in the following composition:

<u>Composition</u>	
Salt	100 mg
Avicel	200mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
Magnesium stearate	1.5 mg
318.5 mg	

The capsules are prepared by mixing the components and filling the mixture into hard gelatin capsules, size 1.

Example 23 – Water Solubility

Solubility in water at room temperature of the 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide salts is as listed in Table 1 below. For comparison, the solubility of the free base in water at room temperature is 0.44 mg/ml.

Table 1

Salt of Example	Solubility in water at room temperature in mg/ml
-----------------	--



1	> 51
2	32.5
3	38.2
4	> 49
5	9.71
6	50.1
7	47.9
8	47
9	> 44
10	0.32
15	> 53

19

Claims

1. An acid addition salt of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide selected from the group consisting of a tartrate salt, such as a (*D*)(-) tartrate salt or a (*L*)(+) tartrate salt, a hydrochloride salt, a citrate salt, a malate salt, particularly a *D*-malate salt, a fumarate salt, a succinate salt, a benzoate salt, a benzenesulfonate salt, a pamoate salt, a formate salt, a malonate salt, a 1,5-naphthalenedisulfonate salt, a salicylate salt, a cyclohexanesulfamate salt, a lactate salt, particularly a (*S*)-lactate salt, a mandelate salt, particularly an (*R*)(-) mandelate salt, a glutarate salt, an adipate salt, a squarate salt, a vanillate salt, an oxaloacetate salt, an ascorbate salt, particularly an (*L*)-ascorbate salt and a sulfate salt.
2. An acid addition salt selected from the group consisting of Imatinib ascorbate, Imatinib formate, Imatinib malonate, Imatinib oxaloacetate, Imatinib squarate and Imatinib vanillate.
3. An acid addition salt of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide selected from the group consisting of a tartrate salt, such as a (*D*)(-) tartrate salt or a (*L*)(+) tartrate salt, a hydrochloride salt, a citrate salt, a malate salt, particularly a *D*-malate salt, a fumarate salt, a succinate salt, a benzoate salt, a benzenesulfonate salt, a pamoate salt, a hemiformate salt, a malonate salt, a salicylate salt, a cyclohexanesulfamate salt, a mandelate salt, particularly an (*R*)(-) mandelate salt, a hemiglutarate salt, an adipate salt, a vanillate salt and a sulfate salt.
4. An acid addition salt selected from the group consisting of Imatinib *D*-tartrate, Imatinib *D*-malate, Imatinib hemiformate, Imatinib malonate, Imatinib salicylate, Imatinib hemiglutarate, Imatinib cyclohexanesulfamate, Imatinib mandelate, particularly Imatinib (*R*)(-) mandelate, Imatinib adipate, Imatinib vanillate and Imatinib sulfate.
5. A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and an acid addition salt of 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide selected from the group consisting of a tartrate salt, such as a (*D*)(-) tartrate salt or a (*L*)(+) tartrate salt, a hydrochloride salt, a citrate salt, a malate salt, particularly a *D*-malate salt, a fumarate salt, a succinate salt, a benzoate salt, a benzenesulfonate salt, a pamoate salt, a formate salt, a malonate salt, a 1,5-naphthalenedisulfonate salt, a salicylate salt, a cyclohexanesulfamate salt, a lactate salt, particularly a (*S*)-lactate salt, a mandelate salt, particularly an (*R*)(-) mandelate salt, aq

20

- 15 -

glutarate salt, an adipate salt, a squarate salt, a vanillate salt, an oxaloacetate salt, an ascorbate salt, particularly an (*L*)-ascorbate salt and a sulfate salt.

6. A pharmaceutical composition of claim 3 wherein the acid addition salt is selected from the group consisting of Imatinib ascorbate, Imatinib formate, Imatinib malonate, Imatinib oxaloacetate, Imatinib squarate and Imatinib vanillate.
7. Use of an acid addition salt of 4-[(4-methyl-1-piperaziny)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]-benzamide according to any one claims 1 to 4 for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment of a tumour disease, especially the treatment of leukemia.

(43) Fecha de publicación internacional:
18 de agosto de 2005 (18.08.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2005/075454 A2

(51) Clasificación⁷ de Patente Internacional: C07D 401/04,
(21) Número de solicitud internacional: PCT/EP2005/001077
(22) Fecha de presentación internacional:
03 de febrero de 2005 (03.02.2005)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Fecha de prioridad:
60/541,817 04 de febrero de 2004 (04.02.2004) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto AT, US):
NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Solicitante (solo para AT): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores; y:

(73) Inventores/Solicitantes (solo para US): BÜRGER, Hans, Michael
[DE/CH]; Maiengasse 28, CH-4123 Allschwil (CH). MANLEY,
Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim
(CH). MUTZ, Michael [DE/DE]; Mozartstrasse 33, 79104
Freiburg i. Br. (DE).

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

(81) Estados Designados (al menos que se indique lo contrario para
cada tipo 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 (al menos que se indique lo contrario para
cada tipo de protección regional disponible); patente ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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

— Sin reporte de búsqueda internacional y para volver a
publicar en el caso del reporte.

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, consulte "Notas Guía
sobre Códigos y Abreviaciones" que aparecen al principio de cada
emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: FORMAS DE SAL DE 4-(4-METILPIPERAZIN-1-ILMETIL)-N-[4-METIL-3-(4-PIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-2-ILAMINO]FENIL]-BENZAMIDA

(57) Resumen: La presente invención se refiere a las sales de adición de ácido de 4-[4-metil-1-piperazinilmetil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, que se seleccionan del grupo que consiste de una sal de tartrato, tal como una sal de (D)(-)-tartrato o sal de (L)(+) tartrato, sal de clorhidrato, sal de citrato, sal de malato, sal de fumarato, sal de succinato, sal de benzoato, sal de bencensulfonato, sal de pamato, sal de formiato, sal de malonato, sal de 1,5-naftalendisulfonato, sal de silicato, sal de ciclohexansulfonato, sal de lactato, sal de mandelato, sal de glutarato acuosa, sal de adipato, sal de escarato, sal de vanilato, sal de oxalacetato, sal de ascorbato, y sal de sulfato.

FORMAS DE SAL DE 4-(4-METILPIPERAZIN-1-ILMETIL)-N-[4-METIL-3-(4-PIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-2-ILAMINO]FENIL]-BENZAMIDA

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a formas de sales del compuesto farmacéuticamente activo de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida.

 El compuesto farmacéuticamente activo de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-
10 benzamida es conocido comúnmente por su INN llamado Imatinib. El Imatinib y su preparación se describen en la Patente Norteamericana No. 5,521,184.

 Los compuestos farmacéuticamente activos básicos se formulan comúnmente en preparaciones farmacéuticas como una forma
15 de sal de adición de ácido, particularmente como una sal de adición de ácido cristalina. Por ejemplo, el imatinib es comercializado en muchos países como su sal de monometansulfonato (mesilato de imatinib) bajo el nombre comercial GLIVEC o GLEEVEC. Dos formas de cristal de mesilato de imatinib se describen en el documento WO 99/03854. La
20 forma de cristal designada como la forma beta se describe con propiedades físicas que la hacen ventajosa para la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas, tales como formas de dosificación de tableta y cápsula.

 Aunque se conoce que la preparación de formas de sal
25 puede mejorar las propiedades físicas o farmacéuticas de un compuesto

farmacéuticamente activo básico, no es posible predecir cuales formas de sal pueden poseer las ventajas para un propósito particular antes de la actual preparación y caracterización de la forma de sal. La presente invención se refiere a formas de sal de imatinib, con excepción de mesilato de imatinib, que son útiles para la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas sólidas o líquidas, particularmente formas de dosificación orales sólidas, tales como tabletas y cápsulas, y formas de dosificación orales líquidas, tales como soluciones y suspensiones oralmente administradas, así como supositorios y otras formas de dosificación farmacéuticas. Cada una de estas formas de sal posee una o más propiedades que proporcionan ventajas cuando es utilizada como un ingrediente farmacéuticamente activo, tal como propiedades físicas que hacen más fácil fabricar una o más formas de dosificación, estabilidad mejorada, biodisponibilidad mejorada y otras propiedades que se conocen por un experto en la técnica.

Las formas de sal de imatinib son preparadas por métodos conocidos en la técnica para hacer sales de adición de ácido de aminas, por ejemplo, por tratamiento del imatinib con un reactivo de intercambio de anión conveniente o ácido. Normalmente, el imatinib o una solución de imatinib se combina con una solución de un ácido orgánico o mineral en, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, con o sin calentamiento. La sal es aislada por cristalización o evaporación del solvente y, si se desea, purificada por recristalización a partir de un solvente de recristalización apropiado por métodos conocidos por un experto en la técnica.

Con el fin de administrar una sal de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida por medio de una solución oral, en general se prefieren estas sales que tienen una solubilidad en agua incrementada comparada a la base libre. Las sales que tienen una solubilidad en agua inferior comparada a la base libre, las hace en general, más adecuadas para la fabricación de formulaciones de liberación sostenida comparadas a la base libre.

Las modalidades importantes de esta invención incluyen sales de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, seleccionadas del grupo que consiste en una sal de tartrato, tal como una sal de (*D*)(-)-tartrato o sal de (*L*)(+) tartrato, sal de clorhidrato, sal de citrato, sal de malato, particularmente una sal de *D*-malato, sal de fumarato, sal de succinato, sal de benzoato, sal de bencensulfonato, sal de pamoato, sal de formiato, sal de malonato, sal de 1,5-naftalendisulfonato, sal de silicato, sal de ciclohexansulfamato, sal de lactato, particularmente una sal de (*S*)-lactato, sal de mandelato, particularmente una sal de (*R*)(-)-mandelato, sal de glutarato, sal de adipato, sal de escuarato, sal de vanilato, sal de oxaloacetato, sal de ascorbato, particularmente una sal de (*L*)ascorbato y sal de sulfato.

Otras modalidades importantes de esta invención incluyen ascorbato de imatinib, formiato de imatinib, malonato de imatinib, oxaloacetato de imatinib, escuarato de imatinib y vanilato de imatinib.

En una modalidad preferida de la presente invención, la sal

de adición de ácido se selecciona del grupo que consiste de una sal de tartrato, tal como una sal de (D)(-)tartrato o una sal de (L)(+)tartrato, sal de clorhidrato, sal de citrato, sal de malato, particularmente una sal de D-malato, sal de fumarato, sal de succinato, sal de benzoato, sal de bencensulfonato, sal de pamoato, sal de hemiformiato, sal de malonato, sal de salicilato, sal de ciclohexansulfamiato, sal de mandelato, particularmente una sal de (R)(-)mandelato, sal de hemiglutarato, sal de adipato, sal de vanilato y sulfato.

En otra modalidad preferida de la presente invención, la sal de adición de ácido se selecciona del grupo que consiste de D-tartrato de imatinib, D-malato de imatinib, hemiformiato de imatinib, malonato de imatinib, silicato de imatinib, hemiglutamato de imatinib, ciclohexansulfamiato de imatinib, mandelato de imatinib, particularmente (R)(-)mandelato de imatinib, adipato de imatinib, vanilato de imatinib y sulfato del imatinib.

La presente invención además se refiere a una composición farmacéutica que comprende una de las sales anteriormente mencionada de imatinib y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una sal de adición de ácido de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, seleccionada del grupo que consiste de una sal de tartrato, tal como una sal de (D)(-)tartrato o sal de (L)(+)tartrato, sal de clorhidrato, sal de citrato, sal de malato, particularmente una sal de D-malato, sal de fumarato, sal de

succinato, sal de benzoato, sal de bencensulfonato, sal de pamoato, sal de formiato, sal de malonato, sal 1,5-naftalendisulfonato, sal de silicato, sal de ciclohexansulfamato, sal de lactato, particularmente una sal de (S)-lactato, sal de mandelato, particularmente una sal de (R) (-)-mandelato, sal de glutarato acuosa, sal de adipato, sal de escuarato, sal de valinato, sal de oxaloacetato, sal de ascorbato, particularmente una sal de (L)-ascorbato y sal de sulfato.

En una modalidad importante, la sal de adición de ácido se selecciona del grupo que consiste de ascorbato de imatinib, formiato de imatinib, malonato de imatinib, oxaloacetato de imatinib, escuarato de imatinib y vanilato de imatinib.

La invención se refiere también a un proceso para el tratamiento de animales de sangre caliente que sufren de una enfermedad tumoral, en donde una cantidad de una sal de adición de ácido de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida descrita en la presente que es efectiva contra la enfermedad referida, especialmente una cantidad con eficacia antiproliferativa y especialmente para inhibir un tumor, se administra a animales de sangre caliente en necesidad de tal tratamiento, especialmente el tratamiento de gliomas, tumores ováricos, tumores de próstata, tumores estromales gastrointestinales, tumores del colon, y tumores del pulmón, tal como especialmente carcinoma de pulmón de célula pequeña, y tumores de mama u otros tumores ginecológicos y, en particular leucemia. Dependiendo de la especie, edad, condición individual, modo de administración, y el cuadro clínico

en cuestión, las dosis efectivas, por ejemplo dosis diarias de aproximadamente 10-2000 mg, preferiblemente 25-1000 mg, especialmente 50-800 mg, se administran a animales de sangre caliente de aproximadamente 70 kg en peso corporal.

5 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de una sal de adición de ácido de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad
10 tumoral, especialmente el tratamiento de gliomas, tumores ováricos, tumores de próstata, tumores estromales gastrointestinales, tumores del colon, y tumores del pulmón, tal como especialmente carcinoma de pulmón de célula pequeña, y tumores de mama u otros tumores ginecológicos y, en particular leucemia.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar el alcance de los mismos.

Ejemplo 1

4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]
20 amino]fenil]-benzamida, tartrato

La 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (4.94 g, 10 mmol) se agregó a una solución de ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxiutanodioico (ácido de L-(+)-tartárico; Fluka, Buchs, Suiza; (1.50 g, 10 mmol) en etanol
25 caliente (40 ml). La solución se evaporó a sequedad bajo presión

reducida y el residuo resultante se recrystalizó a partir de metanol para producir, después de filtrarse y secarse, 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, tartrato como un sólido cristalino de color amarillo claro, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 60.18; H, 5.96; N, 14.86%; H₂O, 2.25%. Calculado para C₃₃H₃₇N₇O₇ - 0.82 H₂O: C, 60.19; H, 5.91; N, 14.89%. H₂O, 2.24%.

Ejemplo 2

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

El ácido clorhídrico acuoso (0.99 g del 37%) se agregó a una solución de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (4.94 g, 10 mmol) en etanol (20 ml). La solución se evaporó a sequedad bajo presión reducida y el residuo resultante se recrystalizó a partir de etanol-etilacetato. El producto se filtró y recrystalizó a partir de isopropanol para producir, después de filtrarse y secarse, 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, clorhidrato como un sólido cristalino de color amarillo claro, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 65.27; H, 6.07; N, 18.19; Cl, 6.55% 0.56%.

Calculado para C₂₈H₃₂N₇OCl - 0.17 H₂O: C, 65.33; H, 6.11; N, 18.39; Cl, 6.65%; H₂O, 0.57%.

Ejemplo 3

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

La 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (4.94 g, 10 mmol) se agregó a una solución de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico anhidro, (ácido cítrico; Merck, Darmstadt, BRD; 1.92 g, 10 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente. En enfriamiento, la 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, citrato se cristalizó y filtró y secó para producir un sólido cristalino de color amarillo claro, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 59.24; H, 5.71; N, 13.60%, H₂O, 2.14%. Calculado para C₃₅H₃₉N₇O₈ - 0.83 H₂O: C, 60.00; H, 5.85; N, 13.99%; H₂O, 2.13%.

15

Ejemplo 4

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

La 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (4.94 g, 10 mmol) se agregó a una solución de ácido (2S)-(-)-hidroxibutanodioico (ácido L-(-)-málico; Fluka, Buchs, Suiza; 1.34 g, 10 mmol) en agua (40 ml). Se calentó la mezcla y la solución caliente resultante se filtró y evaporó a sequedad bajo presión reducida para dar un residuo que se recristalizó a partir de etanol, se filtró y secó para dar 4-[(4-metil-1-

25

piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, malato como un sólido cristalino de color amarillo claro, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 62.88; H, 6.04; N, 15.60%; H₂O, 0.45%. Calculado para C₃₃H₃₇N₇O₆ - 0.16 H₂O: C, 62.86; H, 5.97; N, 15.55%; H₂O, 0.46%.

Ejemplo 5

4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, fumarato

El ácido (trans)-butendioico (ácido fumárico; Fluka, Buchs, Suiza; 1.16 g, 10 mmol) se agregó a una solución de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (4.94 g, 10 mmol) en etanol (25 ml). La mezcla se calentó a 90°C, se trató con agua (18 g) y filtró. En enfriamiento, el producto se cristalizó y filtró y secó para producir 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, fumarato un sólido cristalino de color amarillo claro, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 63.91; H, 5.99; N, 15.74%; H₂O, 1.27%. Calculado para C₃₃H₃₅N₇O₅ - 0.44 H₂O: C, 64.18; H, 5.86; N, 15.88%; H₂O, 1.28%.

Ejemplo 6

4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, succinato

La 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-

piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (4.94 g, 10 mmol) se agregó a una solución de ácido butandioico (ácido succínico; Fluka, Buchs, Suiza; 1.18 g, 10 mmol) se agregó a una solución del etanol (25 ml). La mezcla se calentó a 90°C, se trató con agua (0.2 g) y se filtró.

5 En enfriamiento, el producto se cristalizó y filtró y secó para producir la 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]fenil]-benzamida, succinato como un sólido cristalino de color amarillo claro, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 64.19; H, 6.11; N, 15.82%; H₂O, 0.87%.

10 Calculado para C₃₃H₃₇N₇O₅ - 0.30 H₂O: C, 64.23; H, 6.14; N, 15.89%; H₂O, 0.88%.

Ejemplo 7

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

15 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (4.94 g, 10 mmol) se agregó a una solución de ácido benzoico (Fluka, Buchs, Suiza; 1.22 g, 10 mmol) en xileno (50 ml). Se calentó la mezcla y se filtró la solución caliente resultante. En enfriamiento, el producto se cristalizó y filtró y secó para producir 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, benzoato como sólido cristalino de color marrón pálido, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 70.13; H, 6.12; N, 16.24%. Calculado para

25 C₃₈H₃₇N₇O₃: C, 70.22; H, 6.06; N, 15.92%.

Ejemplo 9

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

La 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-
5 piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (4.94 g, 10 mmol) se
agregó a una solución de ácido bencensulfónico (Fluka, Buchs, Suiza;
1.61 g, 10 mmol) en tolueno caliente (40 ml). La solución se evaporó a
sequedad bajo presión reducida y el residuo resultante se recristalizó a
partir de etanol-etilacetato. El producto se filtró y secó para producir 4-
10 [(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]
amino]fenil]-benzamida, bencensulfonato como un sólido cristalino de
color amarillo claro, que tiene las siguientes propiedades analíticas:
Análisis encontrado: C, 64.19; H, 5.68; N, 14.93; S, 4.87%; H₂O, 0.34%.
Calculado para C₃₅H₃₇N₇O₄S - 0.12 H₂O: C, 64.28; H, 5.74; N, 14.99; S,
15 4.90%; H₂O, 0.33%.

Ejemplo 10

**4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-
pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, pamoato**

20 Una mezcla de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-
[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (4.94 g, 10 mmol) y
ácido 4,4'-metilenbis[3-hidroxi-2-naftóico (Fluka, Buchs, Suiza; 3.88 g,
10 mmol) se calentó en etanol (50 ml). Entonces se agregó agua (25
ml). En enfriamiento, el producto cristalizó y se filtró y secó para
25 producir la 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-

pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, pamoato como sólido de color amarillo claro, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 69.12; H, 5.62; N, 10.88%; H₂O, 2.50%. Calculado para C₅₂H₄₇N₇O₇ - 1.26 H₂O: C, 69.04; H, 5.52; N, 10.84%; H₂O, 2.51%.

5

Ejemplo 11

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

Una solución de ácido 2-hidroxibenzoico (ácido salicílico; Fluka, Buchs, Suiza; 558 mg, 4 mmol) en etanol (50 ml) se agregó a una solución de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (1.975 g, 4 mmol) en etanol caliente (150 ml a 90°C). La solución caliente es reducida en volumen a 80 ml por evaporación giratoria a 90°C y 400 mbar y después enfriada lentamente a 20°C para producir, después de filtrarse y secarse, 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, silicato como sólido cristalino, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 68.18; H, 5.93; N, 15.52; O, 10.42%. H₂O, 0.31%. Calculado para C₃₆H₃₇N₇O₄ - 0.11 H₂O: C, 68.23; H, 5.92; N, 15.47; O, 10.38%. H₂O, 0.31%.

20

Ejemplo 12

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

25

Una solución de ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (ácido

vanílico; Fluka, Buchs, Suiza; 694 mg, 4 mmol) en etanol (50 ml) se agregó a una solución de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (1.975 g, 4 mmol) en etanol caliente (150 ml a 90°C). La solución se evaporó a sequedad bajo presión reducida y el residuo resultante se recrystalizó a partir de etanol-acetona. El producto se filtró y secó para producir 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, vanilato como un sólido cristalino, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 66.61; H, 6.18; N, 14.74; O, 12.86%. H₂O, 0.84%. Calculado para C₃₇H₃₉N₇O₈ - 0.31 H₂O: C, 66.59; H, 5.98; N, 14.69; O, 12.73%. H₂O, 0.84%.

Ejemplo 13

4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, ciclohexansulfamato

Una solución de ácido *N*-ciclohexilsulfámico (Fluka, Buchs, Suiza; 732 mg, 4 mmol) en etanol (100 ml) se agregó a una solución de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (1.975 g, 4 mmol) en etanol caliente (150 ml a 90°C). La solución se evaporó a sequedad bajo presión reducida y el residuo resultante se recrystalizó a partir de etanol-isopropanol. El producto se filtró y secó para producir 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, sulfamato como sólido cristalino, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 61.13; H, 6.75; N, 15.87; O, 11.80; S, 4.57%.

H₂O, 1.69%. Calculado para C₃₅H₄₄N₈O₄S - 0.40 *i*-PrOH - 0.70 H₂O: C, 61.28; H, 6.90; N, 15.79; O, 11.50; S, 4.52%. H₂O, 1.78%.

Ejemplo 14

5 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[(4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, hemiglutarato

Una solución de ácido 1,5-pentandioico (ácido glutárico; Fluka, Buchs, Suiza; 539 mg, 4 mmol) en etanol (60 ml) se agregó a una solución de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (1.975 g, 4 mmol) en etanol caliente
10 (150 ml a 90°C). La solución caliente es reducida en volumen a 80 ml por evaporación giratoria a 90°C y 400 mbar y después enfriada lentamente a 20°C para producir, después de filtrarse y secarse, 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]
15 fenil]-benzamida, hemiglutarato como sólido cristalino, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 64.62; H, 5.81; N, 16.81; O, 11.96%. H₂O, 4.14%.

Calculado para C₃₂H₃₈N₇O₃ -1.5 H₂O: C, 64.74; H, 6.62; N, 16.51; O, 12.13%. H₂O, 4.55%.

20

Ejemplo 15

4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, malonato

Una solución de ácido 1,3-propandioico (ácido malónico; Fluka, Buchs, Suiza; 420.5 mg, 4 mmol) en etanol (60 ml) se agregó a
25

una solución de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (1.975 g, 4 mmol) en etanol caliente (150 ml a 90°C). La solución caliente se enfrió lentamente a 20°C para producir, después de filtrarse y secarse, 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, malonato como un sólido cristalino, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 64.0; H, 6.1; N, 16.3; O, 13.6%. H₂O, < 0.3%. Calculado para C₃₂H₃₅N₇O₅: C, 64.31; H, 5.90; N, 16.40; O, 13.38%.

10

Ejemplo 16

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

Una solución de ácido sulfúrico (Fluka, Buchs, Suiza; 4.0 ml de 1 M) en etanol (50 ml) se agregó a una solución de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (1.975 g, 4 mmol) en etanol caliente (350 ml a 90°C). La solución caliente se enfrió lentamente a 20°C para producir, después de filtrarse y secarse, 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, sulfato como un sólido cristalino, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 55.17; H, 5.82; N, 15.57; O, 18.29; S, 5.26%. HO, 5.89%. Calculado para C₂₉H₃₃N₇O₅S 2.06 H₂O: C, 55.34; H, 5.95; N, 15.59; O, 17.96; S, 5.10%. H₂O, 5.90%.

25

Ejemplo 17

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

Una solución de ácido 1,6-hexandioico (ácido adípico; Fluka, Buchs, Suiza; 1081 mg, 4 mmol) en etanol (80 ml) se agregó a una
5 solución de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (1.975 g, 4 mmol) en etanol caliente (150 ml a 90°C). La solución caliente es reducida en volumen a 80 ml por evaporación giratoria a 90°C y 400 mbar y después enfriada lentamente a 20°C para producir, después de filtrarse y secarse, 4-[(4-
10 metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, adipato como un sólido cristalino, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 64.97; H, 6.33; N, 15.44; O, 12.77%. H₂O, 1.43%. Calculado para C₃₅H₄₁N₇O₈ - 0.5 H₂O: C, 64.76; H, 6.53; N, 15.10; O, 13.61%. H₂O, 1.44%.

15

Ejemplo 18

4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, (R)-(-)-mandelato

Una solución de ácido (R)-(-)-alfa-hidroxibencenacetilico
20 (ácido (D)-(-)-mandélico; Fluka, Buchs, Suiza; 553 mg, 3.13 mmol) en etanol (60 ml) se agregó a una solución de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (1.975 g, 4 mmol) en etanol caliente (150 ml a 90°C). La solución caliente es reducida en volumen a 80 ml por evaporación
25 giratoria a 90°C y 400 mbar y después enfriada lentamente a 20°C para

38

producir, después de filtrarse y secarse, 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-
N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida,
 mandelato como un sólido cristalino, que tiene las siguientes
 propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 68.60; H, 6.27; N, 15.19;
 5 O, 9.91 %. H₂O, 0.22%. Calculado para C₃₇H₃₉N₇O₄ - 0.08 H₂O: C,
 68.67; H, 6.10; N, 15.15; O, 10.09%. H₂O, 0.22%.

Ejemplo 19

4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]
 10 amino]fenil]-benzamida, malato

Una solución de ácido (2*R*)-(-)-hidroxibutanodioico (ácido
 (D)-málico; Fluka, Buchs, Suiza; 553 mg, 2.83 mmol) en etanol (60 ml)
 se agregó a una solución de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-
 15 [[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (1.975 g, 4 mmol) en
 etanol caliente (150 ml a 90°C). La solución caliente es reducida en
 volumen a 80 ml por evaporación giratoria a 90°C y 400 mbar y después
 enfriada lentamente a 20°C para producir, después de filtrarse y
 secarse, 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-
 20 pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, malato como un sólido cristalino, que
 tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado C,
 62.14; H, 6.33; N, 15.48; O, 16.18%. H₂O, 1.99%.
 Calculado para C₃₃H₃₇N₇O₈ - 0.71 H₂O: C, 61.88; H, 6.05; N, 15.31; O,
 16.76%. H₂O, 2.00%.

Ejemplo 20

4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, (D)-(-)-tartrato

Una solución de ácido (2S,3S)-2,3-dihidroxi-butandioico (ácido tartárico; Fluka, Buchs, Suiza; 606.5 mg, 1.97 mmol) en etanol (90 ml) se agregó a una solución de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (1.975 g, 4 mmol) en etanol caliente (150 ml a 90°C). La solución caliente se enfrió lentamente a 20°C para producir, después de filtrarse y secarse, 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, tartrato como un sólido cristalino, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 60.54; H, 6.08; N, 14.37; O, 18.89%. H₂O, 1.32%. Calculado para C₃₃H₃₇N₇O₇ - 0.50 EtOH - 0.50 H₂O: C, 60.43; H, 6.12; N, 14.51; O, 18.94%. H₂O, 1.33%.

15

Ejemplo 21

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

Una solución de ácido fórmico (Fluka, Buchs, Suiza; 368 mg, 8 mmol) en etanol (20 ml) se agregó a una solución de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida (1.975 g, 4 mmol) en etanol caliente (150 ml a 90°C). La solución se evaporó a sequedad bajo presión reducida y el residuo resultante se recristalizó a partir de acetona. El producto se filtró y secó para producir 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-

25

piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, hemiformiato como un sólido cristalino, que tiene las siguientes propiedades analíticas: Análisis encontrado: C, 68.50; H, 6.24; N, 18.93; O, 6.43%. H₂O, 1.69%. Calculado para C₅₉H₆₄N₁₄O₄ – 1.80 H₂O: C, 68.46; H, 6.25; N, 18.95; O, 6.34%. H₂O, 0.17%.

Ejemplo 22 - Cápsulas

Las cápsulas que contienen 100 mg de sal de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida ("Sal") están preparadas generalmente en la siguiente composición:

Composición

Sal	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnesio	<u>1.5 mg</u>
	318.5 mg

Las cápsulas se preparan mezclando los componentes y llenando la mezcla en cápsulas de gelatina dura, tamaño 1.

Ejemplo 23 – Solubilidad en Agua

La solubilidad en agua a temperatura ambiente de la sal de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida es como se lista en la Tabla 1 abajo. Para

SP1

comparación, la solubilidad de la base libre en agua a temperatura ambiente es 0.44 mg/ml.

Tabla 1

5

Sal del ejemplo	Solubilidad en agua a temperatura ambiente en mg/ml
1	> 51
2	32.5
3	38.2
4	> 49
5	9.71
6	50.1
7	47.9
8	47
9	> 44
10	0.32
15	> 53

10

15

42

REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición de ácido de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida se selecciona del grupo que consiste de una sal de tartrato, tal como sal de (D)(-)-tartrato o sal de (L)(+)-tartrato, sal de clorhidrato, sal de citrato, sal de malato, particularmente una sal de D-malato, sal de fumarato, sal de succinato, sal de benzoato, sal de bencensulfonato, sal de pamoato, sal de formiato, sal de malonato, sal de 1,5-naftalendisulfonato, sal de silicato, sal de ciclohexansulfamato, sal de lactato, particularmente una sal de (S)-lactato, sal de mandelato, particularmente una sal de (R)(-)-mandelato, sal de glutarato, sal de adipato, sal de escuarato, sal de vanilato, sal de oxaloacetato, sal de ascorbato, particularmente una sal de (L)-ascorbato y sal de sulfato.

2. Una sal de adición de ácido seleccionada del grupo que consiste de ascorbato de imatinib, formiato de imatinib, malonato de imatinib, oxaloacetato de imatinib, escuarato de imatinib y vanilato de imatinib.

3. Una sal de adición de ácido de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida seleccionada del grupo que consiste de una sal de tartrato, tal como una sal de (D)(-)-tartrato o sal de (L)(+)-tartrato, sal de clorhidrato, sal de citrato, sal de malato, particularmente una sal de D-malato, sal de fumarato, sal de succinato, sal de benzoato, sal de bencensulfonato, sal de pamoato, sal de hemiformiato, sal de malonato,

sal de silicato, sal de ciclohexansulfamato, sal de mandelato, particularmente una sal de (*R*)(-)-mandelato, sal de hemiglutarato, sal de adipato, sal de vanilato y sal de sulfato.

4. Una sal de adición de ácido seleccionada del grupo que
5 consiste de D-tartrato de imatinib, D-malato de imatinib, hemiformiato de imatinib, malonato de imatinib, silicato de imatinib, hemiglutamato de imatinib, ciclohexansulfamato de imatinib, mandelato de imatinib, particularmente (*R*)(-)-mandelato de imatinib, adipato de imatinib, vanilato de imatinib y sulfato del imatinib.

10 5. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una sal de adición de ácido 4-
[(4-metil-1-piperazinil)metil]-*N*-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida de seleccionada del grupo que consiste de una
sal de tartrato, tal como una sal de (*D*)(-)-tartrato o sal de (*L*)(+)-tartrato,
15 sal de clorhidrato, sal de citrato, sal de malato, particularmente una sal de *D*-malato, sal de fumarato, sal de succinato, sal de benzoato, sal de bencensulfonato, sal de pamoato, sal de formiato, sal de malonato, sal de 1,5-naftalendisulfonato, sal de silicato, sal de ciclohexansulfamato, sal de lactato, particularmente una sal de (*S*)-lactato, sal de mandelato,
20 particularmente una sal de (*R*)(-)-mandelato, sal de glutarato acuoso, sal de adipato, sal de escuarato, sal de vanilato, sal de oxaloacetato, sal de ascorbato, particularmente una sal de (*L*)-ascorbato y sal de sulfato.

6. Una composición farmacéutica de la reivindicación 3, en
donde la sal de adición de ácido se selecciona del grupo que consiste
25 de ascorbato de imatinib, formiato de imatinib, malonato de imatinib,

oxaloacetato de imatinib, escuarato de imatinib y vanilato de imatinib.

- 7. Uso de una sal de adición de ácido de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la**
- 5 fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad tumoral, especialmente el tratamiento de leucemia.**

HB

RESUMEN

La presente invención se refiere a las sales de adición de ácido de 4-[4-metil-1-piperazinilmetil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, que se seleccionan del grupo que consiste de una sal de tartrato, tal como una sal de (D)(-)tartrato o sal de (L)(+) tartrato, sal de clorhidrato, sal de citrato, sal de malato, sal de fumarato, sal de succinato, sal de benzoato, sal de bencensulfonato, sal de pamoato, sal de formiato, sal de malonato, sal de 1,5-naftalendisulfonato, sal de silicato, sal de ciclohexansulfamato, sal de lactato, sal de mandelato, sal de glutarato acuosa, sal de adipato, sal de escuarato, sal de vanilato, sal de oxaloacetato, sal de ascorbato, y sal de sulfato.

Folios 46 y 47.
tarjetas
2

46

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 401/04	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) NOVARTIS AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) Pais
	60/541,817	04/02/04	US
		(72) Inventor(es) HANS MICHAEL BÜRGER PAUL WILLIAM MANLEY MICHAEL MUTZ	
		(74) Apoderado: CARLOS R. OLARTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:		(87) Publicación Internacional
(88)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 18/08/05
	Fecha de presentación de la solicitud: 03/02/05		N° publicación: WO 2005/075454
	No. de solicitud PCT/EP2005/001077		
(54) Título: FORMAS DE SAL DE 4-(4-METILPIPERAZIN-1-ILMETIL)-N-[4-METIL-3-(4-PIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-2-ILAMINO]FENIL]-BENZAMIDA			

Resumen - Reivindicación(es):

La presente invención se refiere a las sales de adición de ácido de 4-[4-metil-1-piperazinilmetil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida, que se seleccionan del grupo que consiste de una sal de tartrato, tal como una sal de (D)(-)tartrato o sal de (L)(+) tartrato, sal de clorhidrato, sal de citrato, sal de malato, sal de fumarato, sal de succinato, sal de benzoato, sal de bencensulfonato, sal de pamoato, sal de formiato, sal de malonato, sal de 1,5-naftalendisulfonato, sal de silicato, sal de ciclohexansulfamato, sal de lactato, sal de mandelato, sal de glutarato acuosa, sal de adipato, sal de escuarato, sal de vanilato, sal de oxaloacetato, sal de ascorbato, y sal de sulfato.

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-11-15
47
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-076505-00000-0000
Fec: 2006-08-03 17:27:07 Dep. 2000 NUECREACIONES
TR. 11 PATENTERYII
En: 378 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folio: 49

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

01/09/04

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.



S LICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel,
Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: SUIZA

Lugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PÁGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/001077

Fecha Febrero 3, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/075454

Fecha Agosto 18, 2005

Título (54) FORMAS DE SAL DE 4-(4-METILPIPERAZIN-1-ILMETIL)-N-
[4-METIL-3-(4-PIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-2-ILAMINO]FENIL]-
BENZAMIDA

Clasificación Internacional (51) C07D 401/04

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 4, 2004

(31) Número de Solicitud

60/541.817

Comprobante de pago No. 06 - 56.524

Fecha Julio 25, 2006

48
#2
50

REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición de ácido de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida se selecciona del grupo que consiste de una sal de tartrato, tal como sal de (D)(-)-tartrato o sal de (L)(+)-tartrato, sal de clorhidrato, sal de citrato, sal de malato, particularmente una sal de D-malato, sal de fumarato, sal de succinato, sal de benzoato, sal de bencensulfonato, sal de pamoato, sal de formiato, sal de malonato, sal de 1,5-naftalendisulfonato, sal de silicato, sal de ciclohexansulfamato, sal de lactato, particularmente una sal de (S)-lactato, sal de mandelato, particularmente una sal de (R)(-)-mandelato, sal de glutarato, sal de adipato, sal de escuarato, sal de vanilato, sal de oxaloacetato, sal de ascorbato, particularmente una sal de (L)-ascorbato y sal de sulfato.

2. Una sal de adición de ácido seleccionada del grupo que consiste de ascorbato de imatinib, formiato de imatinib, malonato de imatinib, oxaloacetato de imatinib, escuarato de imatinib y vanilato de imatinib.

3. Una sal de adición de ácido de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida seleccionada del grupo que consiste de una sal de tartrato, tal como una sal de (D)(-)-tartrato o sal de (L)(+)-tartrato, sal de clorhidrato, sal de citrato, sal de malato, particularmente una sal de D-malato, sal de fumarato, sal de succinato, sal de benzoato, sal de bencensulfonato, sal de pamoato, sal de hemiformiato, sal de malonato,

49
SA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [4]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica 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 **03 AGO. 2006**

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

52
50

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

REFERENCIA	Radicación No.	6 76505
	Solicitud internacional	EP2005/001077
	Fecha inicio fase nacional	04/09/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11115

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

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
aallvarado 29 SET. 2006.