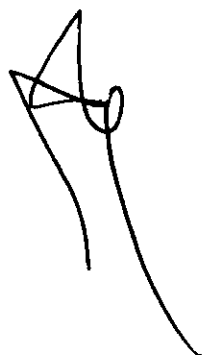




07/09/2000



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-76384

54. TITULO

PROCESO PARA PREPARAR CARBOXAMIDAS 2-AMINOTIAZOL-5-AROMATICAS

COMO INHIBIDORES DE LA CINASA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO

PRINCETON NEW JERSEY ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

S.S.

PETITORIO

AS: 101.692



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-078384-00000-0000
Fec: 2006-08-03 16:04:26 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII
Evo: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 288

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

06-09-06

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY
Dirección: P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line
Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados Unidos
de América
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre. JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Dirección Cra 7 No 16-56 Piso 9
Teléfono. 380-2200 Fax: 380-2700
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80 410 337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre. Bang-Chi CHEN, Roberto DROGHINI, Jean LAJEUNESSE, John D. DIMARCO, Michael
GALELLA, Ramakrishnan CHIDAMBARAM *Pierre Sivad Folio 12*
Dirección. 28 Maion Dr., Plainsboro, NJ 08536, US, 39 Galilee, Candiac, Quebec J5R 3T5, CA, 178
Mermoz, Candiac, Quebec J5R 4T2, CA, 16 Neal Drive, East Brunswick, NJ 08816, US; 54 Chipper Drive,
Kendall Park, NJ 08824, US, 56 Stanford Road East, Pennington, NJ 08534, US (Respectivamente)
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Canadá (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/003728 Fecha 04-02-2005
Publicación Internacional No. WO 2005/077945 A3 Fecha 25-08-2005

Título (54): PROCESO PARA PREPARAR CARBOXAMIDAS 2-AMINOTIAZOL-5-AROMÁTICAS COMO INHIBIDORES
DE LA CINASA

7 Clasificación Internacional (51) C02D 297/56, A17/12, A61P 31/04, 31/12

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

US

US

(32) Fecha

06-02-2004

04-11-2004

(31) Número de Solicitud

60/542.490

60/624.937

9 Comprobante de pago No. 06-47.609

Fecha 03-08-2006

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

2020-F06 (01-11-15)

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463 000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso **Fotocopia autenticada**
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12.
- ☐ 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
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

Juan Pablo Cadena
C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-076384-00000-0000
Fec: 2006-06-09 16:04:26 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTENYI
Evo: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 206

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 47,609
FECHA : JUNIO 22 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55100017	22/06/2006	45,250,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 August 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/077945 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07D 277/56,
417/12, A61P 31/04, 31/12 // (C07D 417/12, 277 00,
241 00, 239 00)

(74) Agents: VANATTEN, Mary, K. et al., Bristol-Myers
Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey
08543-4000 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/003728

(22) International Filing Date: 4 February 2005 (04.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/542,490 6 February 2004 (06 02 2004) US
60/624,937 4 November 2004 (04 11 2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRIS-
TOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US], Route
206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey
08543-4000 (US)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Bang-Chi
[US/US], 28 Maion Dr., Plainsboro, NJ 08536 (US).
DROGHINI, Roberto [CA/CA], 39 Galilee, Can-
diac, Quebec J5R 3T5 (CA). LAJEUNESSE, Jean
[CA/CA], 178 Mermoz, Candiac, Quebec J5R 4T2
(CA). DIMARCO, John, D. [US/US], 16 Neal Drive,
East Brunswick, NJ 08816 (US). GALELLA, Michael
[US/US], 54 Chipper Drive, Kendall Park, NJ 08824
(US). CHIDAMBARAM, Ramakrishnan [US/US], 56
Stanford Road East, Pennington, NJ 08534 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
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, SM, 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, 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).

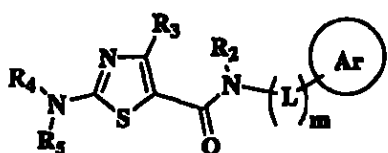
Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the International search report:
18 May 2006

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

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 2-AMINOTHIAZOLE-5-AROMATIC CARBOXAMIDES AS KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to processes for preparing compounds hav-
ing the formula (I) and crystalline forms thereof, wherein Ar is aryl or heteroaryl,
L is an optional alkylene linker, and R₂, R₃, R₄, and R₅ are as defined in the spec-
ification herein, which compounds are useful as kinase inhibitors, in particular,
inhibitors of protein tyrosine kinase and p38 kinase.

WO 2005/077945 A3

**(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau**



1 2000 05/001 2 25000 05/001 3 00000 05/001 4 00000 05/001 5 00000 05/001 6 00000 05/001 7 00000 05/001 8 00000 05/001 9 00000 05/001 10 00000 05/001 11 00000 05/001 12 00000 05/001 13 00000 05/001 14 00000 05/001 15 00000 05/001 16 00000 05/001 17 00000 05/001 18 00000 05/001 19 00000 05/001 20 00000 05/001 21 00000 05/001 22 00000 05/001 23 00000 05/001 24 00000 05/001 25 00000 05/001 26 00000 05/001 27 00000 05/001 28 00000 05/001 29 00000 05/001 30 00000 05/001 31 00000 05/001 32 00000 05/001 33 00000 05/001 34 00000 05/001 35 00000 05/001 36 00000 05/001 37 00000 05/001 38 00000 05/001 39 00000 05/001 40 00000 05/001 41 00000 05/001 42 00000 05/001 43 00000 05/001 44 00000 05/001 45 00000 05/001 46 00000 05/001 47 00000 05/001 48 00000 05/001 49 00000 05/001 50 00000 05/001 51 00000 05/001 52 00000 05/001 53 00000 05/001 54 00000 05/001 55 00000 05/001 56 00000 05/001 57 00000 05/001 58 00000 05/001 59 00000 05/001 60 00000 05/001 61 00000 05/001 62 00000 05/001 63 00000 05/001 64 00000 05/001 65 00000 05/001 66 00000 05/001 67 00000 05/001 68 00000 05/001 69 00000 05/001 70 00000 05/001 71 00000 05/001 72 00000 05/001 73 00000 05/001 74 00000 05/001 75 00000 05/001 76 00000 05/001 77 00000 05/001 78 00000 05/001 79 00000 05/001 80 00000 05/001 81 00000 05/001 82 00000 05/001 83 00000 05/001 84 00000 05/001 85 00000 05/001 86 00000 05/001 87 00000 05/001 88 00000 05/001 89 00000 05/001 90 00000 05/001 91 00000 05/001 92 00000 05/001 93 00000 05/001 94 00000 05/001 95 00000 05/001 96 00000 05/001 97 00000 05/001 98 00000 05/001 99 00000 05/001 100 00000 05/001

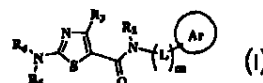
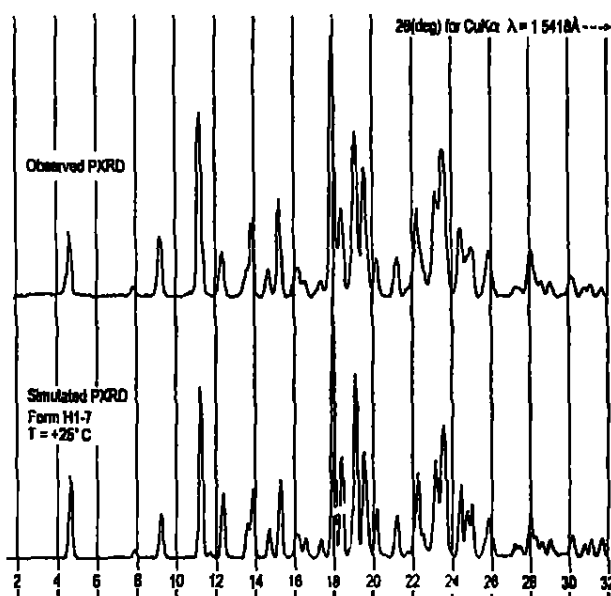
PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/077945 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 417/14
(21) International Application Number: PCT/US2005/003728
(22) International Filing Date: 4 February 2005 (04 02 2005)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data:
60/542,490 6 February 2004 (06 02 2004) US
60/624,937 4 November 2004 (04 11 2004) US
(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US], Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US)
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Bang-Chi [US/US], 28 Maion Dr, Plainsboro, NJ 08536 (US) DROGHINI, Roberto [CA/CA]; 39 Gahlee, Candiac, Quebec J5R 3T5 (CA) LAJEUNESSE, Jean [CA/CA], 178 Mermoz, Candiac, Quebec J5R 4T2 (CA) DIMARCO, John, D. [US/US], 16 Neal Drive, East Brunswick, NJ 08816 (US) GALELLA, Michael [US/US], 54 Chipper Drive, Kendall Park, NJ 08824 (US) CHIDAMBARAM, Ramakrishnan [US/US], 56 Stanford Road East, Pennington, NJ 08534 (US)
(74) Agents: VANATTEN, Mary, K. et al., Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US)
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HD, HN, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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, GI, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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)

[Continued on next page]

- (54) Title: PROCESS FOR PREPARING 2-AMINOTHAZOLE-5-AROMATIC CARBOXAMIDES AS KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: The invention relates to processes for preparing compounds having the formula (I) and crystalline forms thereof, wherein Ar is aryl or heteroaryl, L is an optional alkylene linker, and R₂, R₃, R₄, and R₅ are as defined in the specification herein, which compounds are useful as kinase inhibitors, in particular, inhibitors of protein tyrosine kinase and p38 kinase.

WO 2005/077945 A2

1. The following information is for informational purposes only and is not intended to be used for any other purpose.

- 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

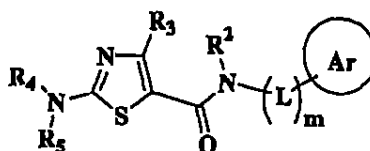
PROCESS FOR PREPARING 2-AMINOTHIAZOLE-5-AROMATIC CARBOXAMIDES AS KINASE INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to processes for preparing 2-aminothiazole-5-aromatic carboxamides which are useful as kinase inhibitors, such as inhibitors of protein tyrosine kinase and p38 kinase, intermediates and crystalline forms thereof.

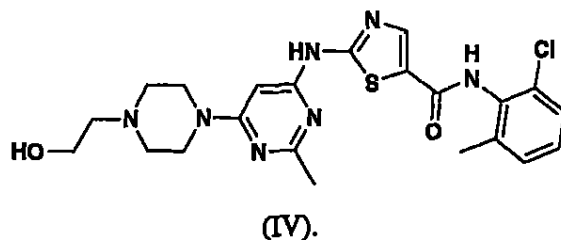
BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Aminothiazole-aromatic amides of formula I

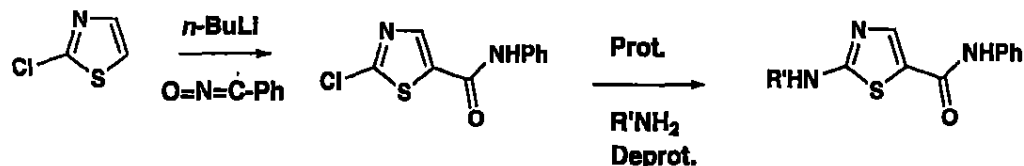


wherein Ar is aryl or heteroaryl, L is an optional alkylene linker, and R2, R3, R4, and R5, are as defined in the specification herein, are useful as kinase inhibitors, in particular; inhibitors of protein tyrosine kinase and p38 kinase. They are expected to
 15 be useful in the treatment of protein tyrosine kinase-associated disorders such as immunologic and oncological disorders [see, US Pat. No. 6,596,746 (the '746 patent), assigned to the present assignee and incorporated herein by reference], and p38 kinase-associated conditions such as inflammatory and immune conditions, as described in US patent application Serial No. 10/773,790, filed February 6, 2004,
 20 claiming priority to US Provisional application Serial No. 60/445,410, filed February 6, 2003 (hereinafter the '410 application), both of which are also assigned to the present assignee and incorporated herein by reference.

The compound of formula (IV), 'N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide,
 25 is an inhibitor of SRC/ABL and is useful in the treatment of oncological diseases.



Other approaches to preparing 2-aminothiazole-5-carboxamides are described in the '746 patent and in the '410 application. The '746 patent describes a process involving treatment of chlorothiazole with *n*-BuLi followed by reaction with phenyl isocyanates to give chlorothiazole-benzamides, which are further elaborated to aminothiazole-benzamide final products after protection, chloro-to-amino substitution, and deprotection, *e.g.*,



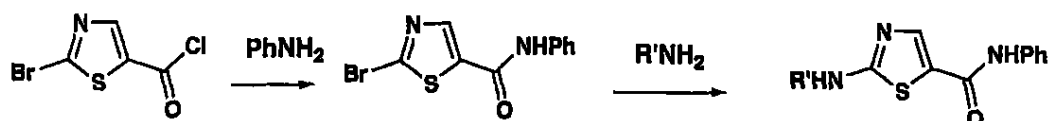
The '410 application describes a multi-step process involving first, converting N-unsubstituted aminothiazole carboxylic acid methyl or ethyl esters to bromothiazole carboxylic acid esters via diazotization with *tert*-butyl nitrite and subsequent CuBr_2 treatment, *e.g.*,



then, hydrolyzing the resulting bromothiazole esters to the corresponding carboxylic acids and converting the acids to the corresponding acyl chlorides, *e.g.*,



then finally, coupling the acyl chlorides with anilines to afford bromothiazole-benzamide intermediates which were further elaborated to aminothiazole-benzamide final products, *e.g.*,



Other approaches for making 2-aminothiazole-5-carboxamides include

- 5 coupling of 2-aminothiazole-5-carboxylic acids with amines using various coupling conditions such as DCC [Roberts *et al.*, *J. Med. Chem.* (1972), 15, at p. 1310], and DPPA [Marshall *et al.*, *J. Med. Chem.* (1991), 34, at p. 1594].

The above methods present drawbacks with respect to the production of side products, the use of expensive coupling reagents, less than desirable yields, and the
10 need for multiple reaction steps to achieve the 2-aminothiazole-5-carboxamide compounds

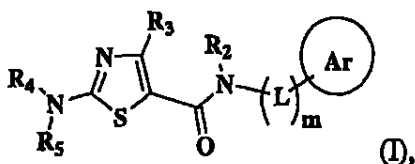
Reaction of N,N-dimethyl-N'-(aminothiocarbonyl)-formamidines with α -haloketones and esters to give 5-carbonyl-2-aminothiazoles has been reported. See Lin, Y. *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* (1979), 16, at 1377; Hartmann, H. *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* (2000), 1, at 4316; Noack, A. *et al.*, *Tetrahedron* (2002), 58, at 2137; Noack, A.; *et al.*, *Angew. Chem.* (2001), 113, at 3097; and Kantlehner, W. *et al.*, *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* (1996), 338, at 403. Reaction of β -ethoxy acrylates and thioureas to prepare 2-aminothiazole-5-carboxylates also has been reported. See Zhao, R., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* (2001), 42, at 2101. However, electrophilic
20 bromination of acrylanilide and crotonanilide has been known to undergo both aromatic bromination and addition to the α,β -unsaturated carbon-carbon double bonds. See Autenrieth, *Chem. Ber.* (1905), 38, at 2550; Eremeev *et al.*, *Chem. Heterocycl. Compd. Engl. Transl.* (1984), 20, at 1102.

New and efficient processes for preparing 2-aminothiazole-5-carboxamides are
25 desired.

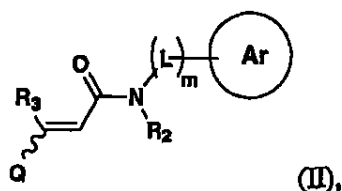
SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is related to processes for the preparation of 2-aminothiazole-5-aromatic amides having the formula (I),

30



wherein L, Ar, R₂, R₃, R₄, R₅, and *m* are as defined below, comprising reacting a compound having the formula (II),

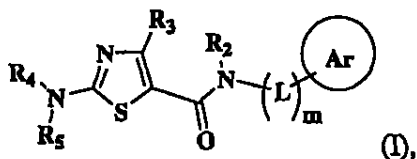


5 wherein Q is the group -O-P*, wherein P* is selected so that, when considered together with the oxygen atom to which P* is attached, Q is a leaving group, and Ar, L, R₂, R₃, and *m* are as defined below,

with a halogenating reagent in the presence of water followed by a thiourea compound having the formula (III),



10 wherein, R₄ and R₅ are as defined below, to provide the compound of formula (I),



15 wherein,

Ar is the same in formulae (I) and (II) and is aryl or heteroaryl;

L is the same in formulae (I) and (II) and is optionally-substituted alkylene;

R₂ is the same in formulae (I) and (II), and is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, and heterocyclo;

R₃ is the same in formulae (I) and (II), and is selected from hydrogen, halogen, cyano, haloalkyl, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, and heterocyclo;

5 R₄ is (i) the same in each of formulae (I) and (III), and (ii) is independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, and heterocyclo, or alternatively, R₄ is taken together with R₅ to form heteroaryl or heterocyclo;

10 R₅ is (i) the same in each of formulae (I) and (III), and (ii) is independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, and heterocyclo, or alternatively, R₅ is taken together with R₄ to form heteroaryl or heterocyclo; and

m is 0 or 1.

15

Applicants have surprisingly discovered said process for converting β -(P*)oxy acryl aromatic amides and thioureas to 2-aminothiazole derivatives, wherein the aromatic amides are not subject to further halogenation producing other side products. Aminothiazole-aromatic amides, particularly, 2-aminothiazole-5-benzamides, can thus
20 be efficiently prepared with this process in high yield.

In another aspect, the present invention is directed to crystalline forms of the compound of formula (IV).

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

25 The invention is illustrated by reference to the accompanying drawings described below.

Figure 1 shows a simulated (bottom) (calculated from atomic coordinates generated at room temperature) and experimental (top) pXRD patterns for crystalline monohydrate of the compound of formula (IV)

30 Figure 2 shows a DSC and TGA of the of the monohydrate crystalline form of the compound of Formula (IV).

Figure 3 shows a simulated (bottom) (from atomic parameters refined at room temperature) and experimental (top) pXRD patterns for crystalline butanol solvate of the compound of formula (IV).

Figure 4 shows a simulated (bottom) (from atomic parameters refined at -
5 40°C) and experimental (top) pXRD patterns for crystalline ethanol solvate of the compound of formula (IV).

Figure 5 shows a simulated (bottom) (from atomic parameters refined at room temperature) and experimental (top) pXRD patterns for crystalline neat form (N-6) of the compound of formula (IV).

10 Figure 6 shows a simulated (bottom) (from atomic parameters refined at room temperature) and experimental (top) pXRD patterns for crystalline neat form (T1H1-7) of the compound of formula (IV).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15

Abbreviations

For case of reference, the following abbreviations may be used herein:

- Ph = phenyl
- Bz = benzyl
- 20 t-Bu = tertiary butyl
- Me = methyl
- Et = ethyl
- Pr = propyl
- Iso-P = isopropyl
- 25 MeOH = methanol
- EtOH = ethanol
- EtOAc = ethyl acetate
- Boc = tert-butyloxycarbonyl
- CBZ = carbobenzyloxy or carbobenzoxy or benzyloxycarbonyl
- 30 DMF = dimethyl formamide
- DMF-DMA = *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal
- DMSO = dimethyl sulfoxide
- DPPA = diphenylphosphoryl azide
- DPPF = 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
- 35 HATU = O-benzotriazol-1-yl *N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate
- LDA = lithium di-isopropyl amide
- TEA = triethylamine
- TFA = trifluoroacetic acid
- THF = tetrahydrofuran

- KOH = potassium hydroxide
 K₂CO₃ = potassium carbonate
 POCl₃ = phosphorous oxychloride
 EDC or EDCI = 3-ethyl-3'-(dimethylamino)propyl- carbodiimide
 5 DIPEA = diisopropylethylamine
 HOBt = 1-hydroxybenzotriazole hydrate
 NBS = N-bromosuccinamide
 NMP = N-methyl-2-pyrrolidinone
 NaH = sodium hydride
 10 NaOH = sodium hydroxide
 Na₂S₂O₃ = sodium thiosulfate
 Pd = palladium
 Pd-C or Pd/C = palladium on carbon
 min = minute(s)
 15 L = liter
 mL = milliliter
 µL = microliter
 g = gram(s)
 mg = milligram(s)
 20 mol = moles
 mmol = millimole(s)
 meq = milliequivalent
 RT or rt = room temperature
 RBF = round bottom flask
 25 ret. t. = HPLC retention time (minutes)
 sat or sat'd = saturated
 aq. = aqueous
 TLC = thin layer chromatography
 HPLC = high performance liquid chromatography
 30 LC/MS = high performance liquid chromatography/mass spectrometry
 MS = mass spectrometry
 NMR = nuclear magnetic resonance
 mp = melting point
 DSC = differential scanning calorimetry
 35 TGA = thermogravimetric analysis
 XRPD = x-ray powder diffraction pattern
 pXRD = x-ray powder diffraction pattern

Definitions

- 40 The following are definitions of terms used in this specification and appended claims. The initial definition provided for a group or term herein applies to that group or term throughout the specification and claims, individually or as part of another group, unless otherwise indicated.

The term "alkyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight and branched chain saturated hydrocarbons, containing 1 to 20 carbons, 1 to 10 carbons, or 1 to 8 carbons, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethyl-
 5 pentyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, the various branched chain isomers thereof, and the like. Lower alkyl groups, that is, alkyl groups of 1 to 4 carbon atoms.

The term "substituted alkyl" refers to an alkyl group substituted with one or more substituents (for example 1 to 4 substituents, or 1 to 2 substituents) at any available point of attachment. Exemplary substituents may be selected from one or
 10 more (or 1 to 3) of the following groups:

(i) halogen (*e.g.*, a single halo substituent or multiple halo substituents forming, in the latter case, groups such as a perfluoroalkyl group or an alkyl group bearing Cl_3 or CF_3), haloalkoxy, cyano, nitro, oxo ($=\text{O}$), $-\text{OR}_a$, $-\text{SR}_a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $-\text{S}(=\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $-\text{U}_1\text{-NR}_b\text{R}_c$, $-\text{U}_1\text{-N}(\text{R}_d)\text{-U}_2\text{-NR}_b\text{R}_c$, $-\text{U}_1\text{-NR}_d\text{-U}_2\text{-R}_b$, $-\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $-\text{R}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $-\text{U}_1\text{-aryl}$, $-\text{U}_1\text{-heteroaryl}$, $-\text{U}_1\text{-cycloalkyl}$, $-\text{U}_1\text{-heterocyclo}$, $-\text{U}_1\text{-arylene-R}_e$, $-\text{U}_1\text{-heteroarylene-R}_e$, $-\text{U}_1\text{-cycloalkylene-R}_e$, and/or $-\text{U}_1\text{-heterocyclene-R}_e$,

wherein, in group (i),
 20 (ii) $-\text{U}_1\text{-}$ and $-\text{U}_2\text{-}$ are each independently a single bond, $-\text{U}^3\text{-S}(\text{O})_t\text{-U}^4\text{-}$, $-\text{U}^3\text{-C}(\text{O})\text{-U}^4\text{-}$, $-\text{U}^3\text{-C}(\text{S})\text{-U}^4\text{-}$, $-\text{U}^3\text{-O-U}^4\text{-}$, $-\text{U}^3\text{-S-U}^4\text{-}$, $-\text{U}^3\text{-O-C}(\text{O})\text{-U}^4\text{-}$, $-\text{U}^3\text{-C}(\text{O})\text{-O-U}^4\text{-}$, or $-\text{U}^3\text{-C}(=\text{NR}_e)\text{-U}^4\text{-}$;

wherein,
 (iii) U^3 and U^4 are each independently a single bond, alkylene, alkenylene, or alkynylene;
 25

wherein, in group (i),
 (iv) R_a , R_b , R_c , R_d , and R_e are each independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclo, or heteroaryl, each of which is unsubstituted or substituted with one to four groups R_f , except R_e is not hydrogen; or R_b and R_c
 30 may be taken together to form a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the atoms to which they are attached, which ring is unsubstituted or substituted with one to four groups listed below for R_f ; or R_b and R_c together with

the nitrogen atom to which they are attached may combine to form a group $-N=C$
 $R_g R_h$ where R_g and R_h are each independently hydrogen, alkyl, or alkyl substituted
with a group R_f ; and;

wherein,

- 5 (v) R_f is at each occurrence independently selected from alkyl, halogen,
cyano, hydroxy, $-O(\text{alkyl})$, SH, $-S(\text{alkyl})$, amino, alkylamino, haloalkyl,
haloalkoxy, or a lower alkyl substituted with one to two of halogen, cyano,
hydroxy, $-O(\text{alkyl})$, SH, $-S(\text{alkyl})$, amino, alkylamino, haloalkyl, and/or haloalkoxy,
and

10 wherein,

(vi) t is 0, 1 or 2.

The term "alkenyl" as used herein by itself or as part of another group refers
to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons, alternatively 2 to 12 carbons,
and/or 1 to 8 carbons in the normal chain, which include one to six double bonds in
15 the normal chain, such as vinyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 4-pentenyl, 3-
pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 3-octenyl, 3-
nonenyl, 4-decenyl, 3-undecenyl, 4-dodecenyl, 4,8,12-tetradecatrienyl, and the like. A
substituted alkenyl refers to an alkenyl having one or more substituents (for example 1
to 3 substituents, or 1 to 2 substituents), selected from those defined above for
20 substituted alkyl

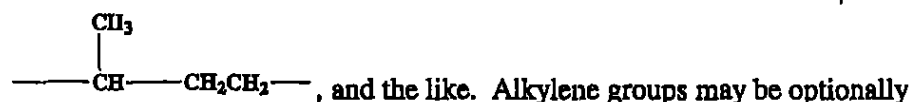
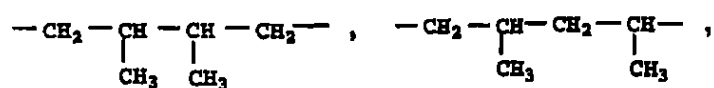
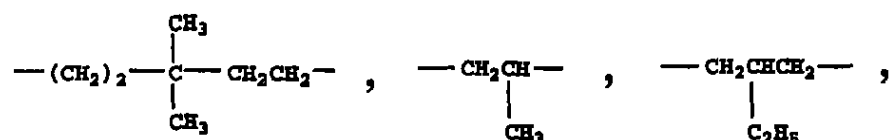
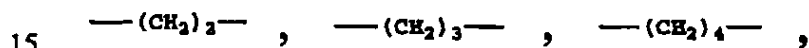
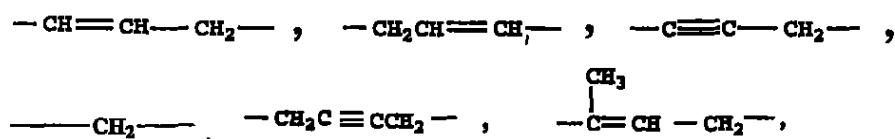
The term "alkynyl" as used herein by itself or as part of another group refers to
straight or branched chain hydrocarbon groups having 2 to 12 carbon atoms,
alternatively 2 to 4 carbon atoms, and at least one triple carbon to carbon bond, such
as ethynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, 2-butynyl, 4-pentynyl, 3-pentynyl, 2-hexynyl, 3-
25 hexynyl, 2-heptynyl, 3-heptynyl, 4-heptynyl, 3-octynyl, 3-nonynyl, 4-decynyl, 3-
undecynyl, 4-dodecynyl and the like. A substituted alkynyl refers to an alkynyl having
one or more substituents (for example 1 to 4 substituents, or 1 to 2 substituents),
selected from those defined above for substituted alkyl.

When the term "alkyl" is used as a suffix with another group, such as in
30 (aryl)alkyl or arylalkyl, this conjunction is meant to refer to a substituted alkyl group
wherein at least one of the substituents is the specifically named group in the
conjunction. For example, (aryl)alkyl refers to a substituted alkyl group as defined

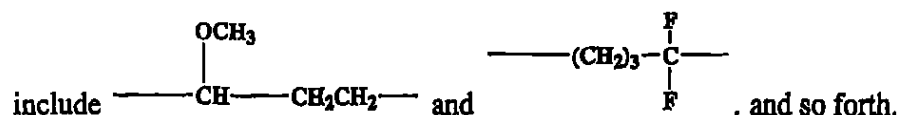
above wherein at least one of the alkyl substituents is an aryl, such as benzyl.

However, in groups designated -O(alkyl) and -S(alkyl), it should be understood that the points of attachment in these instances are to the oxygen and sulfur atoms, respectively.

- 5 Where alkyl groups as defined are divalent, *i.e.*, with two single bonds for attachment to two other groups, they are termed "alkylene" groups. Similarly, where alkenyl groups as defined above and alkynyl groups as defined above, respectively, are divalent radicals having single bonds for attachment to two other groups, they are termed "alkenylene groups" and "alkynylene groups" respectively. Examples of
- 10 alkylene, alkenylene and alkynylene groups include:

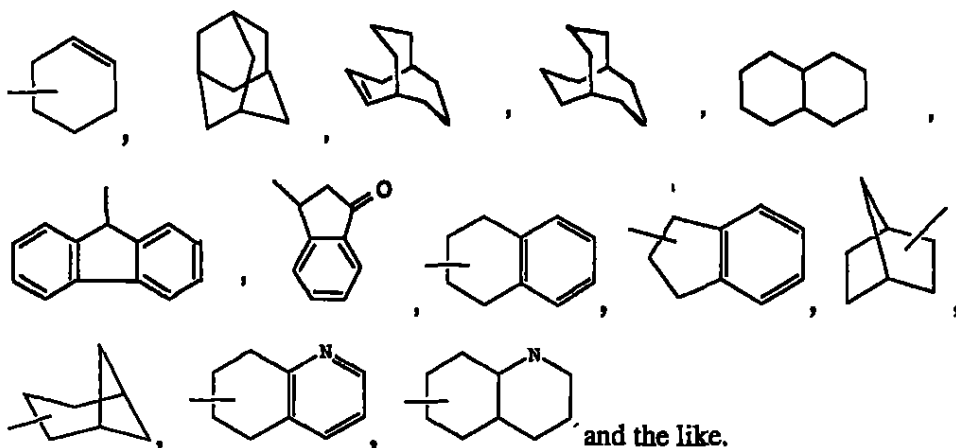


- 20 independently substituted as valence allows with one or more groups as defined for substituted alkyl groups. Thus, for example, a substituted alkylene group would



- The term "cycloalkyl" as used herein by itself or as part of another group refers to optionally-substituted saturated and partially unsaturated (containing 1 or 2 double
- 25 bonds) cyclic hydrocarbon groups containing 1 to 3 rings, including monocycloalkyl, bicyclicalkyl and tricyclicalkyl, containing a total of 3 to 20 carbons forming the rings,

or 3 to 7 carbons, forming the ring. The further rings of multi-ring cycloalkyls may be either fused, bridged and/or joined through one or more spiro unions. Exemplary cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl, cyclododecyl, cyclopentenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclohexadienyl, cycloheptadienyl,



10

Each reference to a cycloalkyl is intended to include both substituted and unsubstituted cycloalkyl groups as defined immediately below, unless reference is made to a particular selection of substituents to be made for the cycloalkyl (*e.g.*, wherein cycloalkyl is substituted with one or more groups R_f .) When no particular selection is recited, the optional substituents for the cycloalkyl groups may be selected from the following:

- (i) halogen (*e.g.*, a single halo substituent or multiple halo substituents forming, in the latter case, groups such as a perfluoroalkyl group or an alkyl group bearing Cl_3 or CF_3), haloalkoxy, cyano, nitro, oxo ($=O$), $-OR_a$, $-SR_a$, $-S(=O)R_e$, $-S(=O)_2R_e$, $-S(=O)_3H$, $-P(=O)_2R_e$, $-S(=O)_2OR_e$, $-P(=O)_2OR_e$, $-U_1-NR_bR_c$, $-U_1-N(R_d)-U_2-NR_bR_c$, $-U_1-NR_d-U_2-R_b$, $-NR_bP(=O)_2R_e$, $-P(=O)_2NR_bR_c$, $-C(=O)OR_e$, $-C(=O)R_a$, $-OC(=O)R_a$, $-NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $-R_bP(=O)_2R_e$, and/or $-U_1-R_e$, and/or
- (ii) $-U_1$ -alkyl, $-U_1$ -alkenyl, or $-U_1$ -alkynyl wherein the alkyl, alkenyl, and alkynyl are substituted with one or more (or 1 to 3) groups recited in (i),
- wherein, in groups (i) and (ii),

25

(iii) $-U_1-$ and $-U_2-$ are each independently a single bond, $-U^3-S(O)_t-U^4-$, $-U^3-C(O)-U^4-$, $-U^3-C(S)-U^4-$, $-U^3-O-U^4-$, $-U^3-S-U^4-$, $-U^3-O-C(O)-U^4-$, $-U^3-C(O)-O-U^4-$, or $-U^3-C(=NR_g)-U^4-$;

wherein, in group (iii),

5 (iv) U^3 and U^4 are each independently a single bond, alkylene, alkenylene, or alkynylene;

wherein,

(v) R_a , R_b , R_c , R_d , and R_e are each independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclo, or heteroaryl, each of which is unsubstituted
10 or substituted with one or more groups R_f , except R_e is not hydrogen; or R_b and R_c may be taken together to form a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the atoms to which they are attached, which ring is unsubstituted or substituted with one or more groups listed below for R_f , or R_b and R_c together with the nitrogen atom to which they are attached may combine to form a group $-N=C$
15 R_gR_h , where R_g and R_h are each independently hydrogen, alkyl, or alkyl substituted with a group R_f ; and;

wherein,

(vi) R_f is at each occurrence independently selected from alkyl, halogen, cyano, hydroxy, $-O(alkyl)$, SH, $-S(alkyl)$, amino, alkylamino, haloalkyl,
20 haloalkoxy, or a lower alkyl substituted with one to two of halogen, cyano, hydroxy, $-O(alkyl)$, SH, $-S(alkyl)$, amino, alkylamino, haloalkyl, and/or haloalkoxy, and

wherein,

(vii) t is 0, 1 or 2.

25

When the suffix "ene" is used in conjunction with a cyclic group, this is intended to mean the cyclic group as defined herein having two single bonds as points of attachment to other groups. Thus, for example, the term "cycloalkylene" as employed herein refers to a "cycloalkyl" group as defined above which is a linking
30 group such as



and the like.

The term "alkoxy" refers to an alkyl or substituted alkyl group as defined above bonded through an oxygen atom (-O-), *i.e.*, the group -OR₁, wherein R₁ is alkyl
5 or substituted alkyl.

The term "alkylthio" refers to an alkyl or substituted alkyl group as defined above bonded through a sulfur atom (-S-), *i.e.*, the group -SR₁, wherein R₁ is alkyl or substituted alkyl.

The term "acyl" refers to a carbonyl group linked to a radical such as, but not limited to, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, carbocyclyl, heterocyclyl, more particularly,
10 the group C(=O)R₂, wherein R₂ can be selected from alkyl, alkenyl, substituted alkyl, or substituted alkenyl, as defined herein.

The term "alkoxycarbonyl" refers to a carboxy group ($\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$) linked to an alkyl radical (*i.e.*, to form CO₂R₃), wherein R₃ is as defined above for acyl. When the
15 designation "CO₂" is used herein, this is intended to refer to the group $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$.

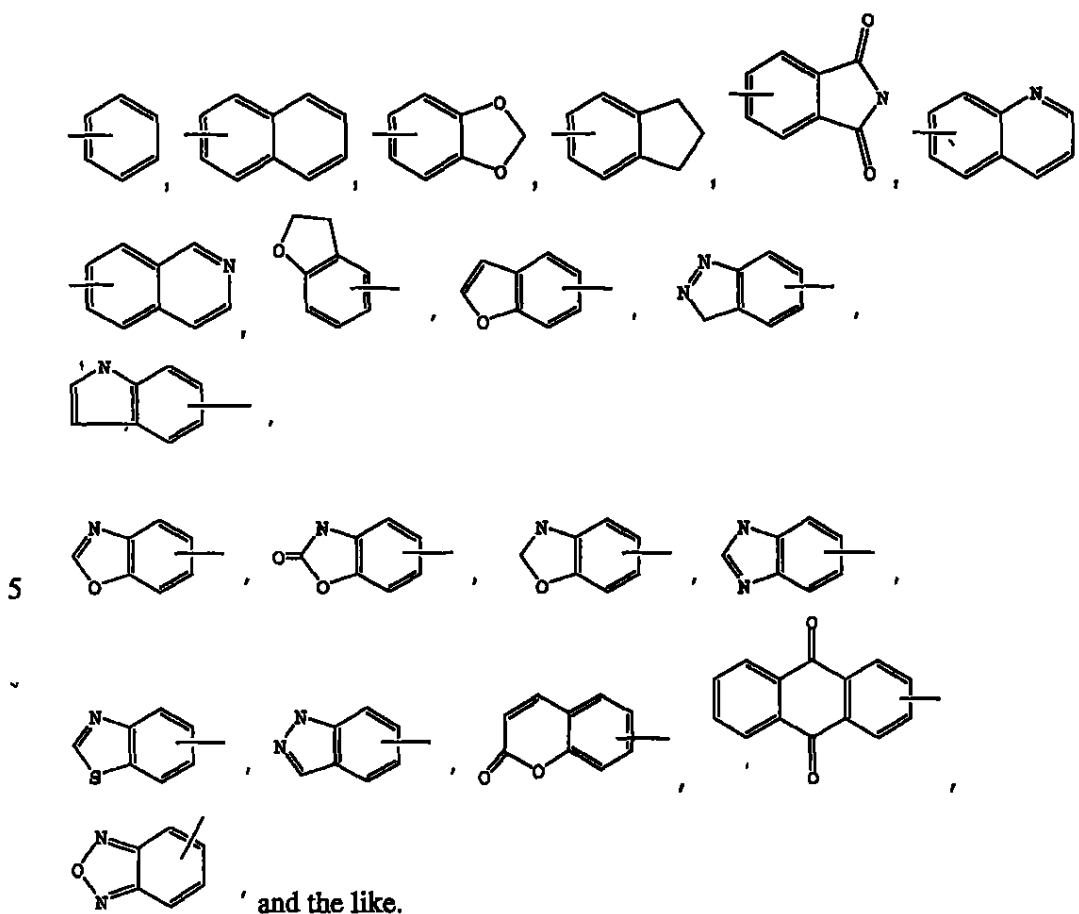
The term "alkylamino" refers to amino groups wherein one or both of the hydrogen atoms is replaced with an alkyl group, *i.e.*, NR_kR_l, wherein one of R_k and R_l is hydrogen and the other is alkyl, or both R_k and R_l are alkyl.

The term "halo" or "halogen" refers to chloro, bromo, fluoro and iodo.

20 The term "haloalkyl" means a substituted alkyl having one or more halo substituents. For example, "haloalkyl" includes mono, bi, and trifluoromethyl.

The term "haloalkoxy" means an alkoxy group having one or more halo substituents. For example, "haloalkoxy" includes OCF₃.

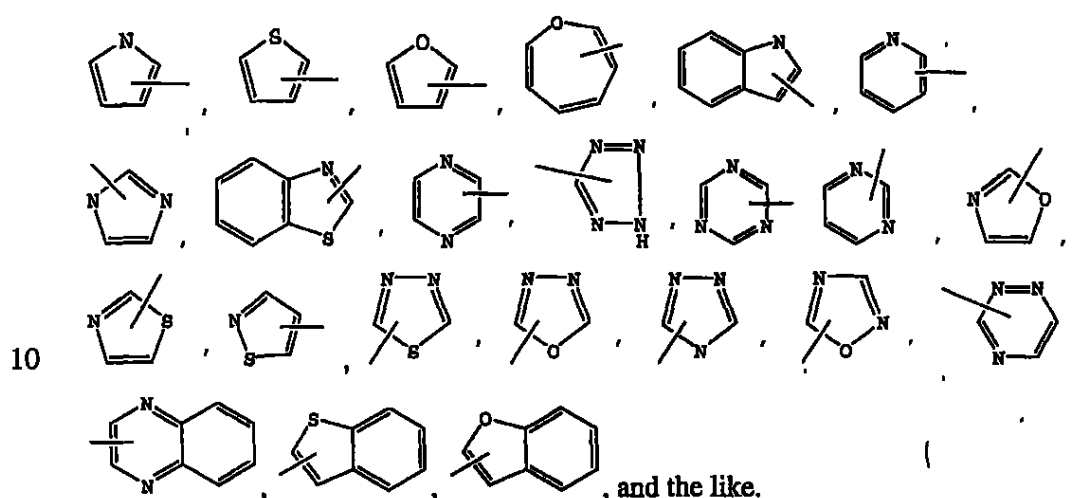
The terms "ar" or "aryl" as used herein by itself or as part of another group refer to optionally-substituted aromatic homocyclic (*i.e.*, hydrocarbon) monocyclic,
25 bicyclic or tricyclic aromatic groups containing 6 to 14 carbons in the ring portion [such as phenyl, biphenyl, naphthyl (including 1-naphthyl and 2-naphthyl) and anthracenyl], and may optionally include one to three additional rings (either cycloalkyl, heterocyclo or heteroaryl) fused thereto. Examples include:



Each reference to an aryl is intended to include both substituted and unsubstituted aryl groups as defined herein, unless reference is made to a particular selection of substituents to be made for the aryl (*e.g.*, as when aryl is substituted with one or more groups R_f above). When no particular selection is recited, the optional substituents for the aryl groups may be selected from those recited above, as valence allows, for cycloalkyl groups.

The term "heteroaryl" as used herein by itself or as part of another group refers to optionally-substituted monocyclic and bicyclic aromatic rings containing from 5 to 10 atoms, which includes 1 to 4 hetero atoms such as nitrogen, oxygen or sulfur, and such rings fused to an aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclo ring, where the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized and the nitrogen heteroatoms may optionally be quaternized. Examples of heteroaryl groups include pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazoliny, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl,

thiadiazolyl, isothiazolyl, furanyl, thienyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, indolyl, benzothiazolyl, benzodioxolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, quinoliny, tetrahydroisoquinoliny, isoquinoliny, benzimidazolyl, benzopyranyl, indoliziny, benzofuranyl, chromonyl, coumariny, benzopyranyl, cinnoliny, quinoxaliny, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl, dihydroisoindolyl, tetrahydroquinoliny, carbazolyl, benzidolyl, phenanthrolliny, acridiny, phenanthridiny, xanthenyl



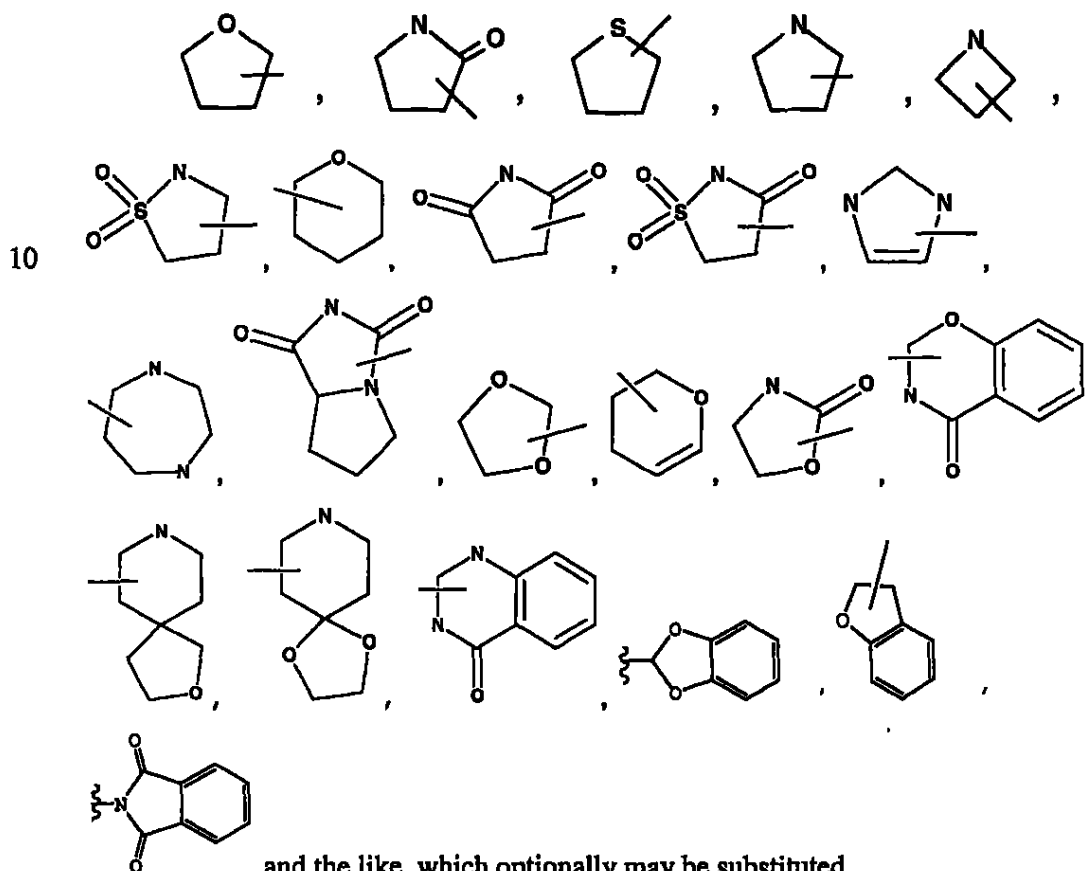
Each reference to a heteroaryl is intended to include both substituted and unsubstituted heteroaryl groups as defined herein, unless reference is made to a particular selection of substituents to be made for the heteroaryl (e.g., as when heteroaryl is substituted with one or more groups R_f , above). When no particular selection is recited, the optional substituents for the heteroaryl groups may be selected from those recited above, as valence allows, for cycloalkyl groups.

The terms "heterocyclic" or "heterocyclo" as used herein by itself or as part of another group refer to non-aromatic, optionally substituted, fully saturated or partially unsaturated cyclic groups (for example, 3 to 13 member monocyclic, 7 to 17 member bicyclic, or 10 to 20 member tricyclic ring systems, or containing a total of 3 to 10 ring atoms) which have at least one heteroatom in at least one carbon atom-containing ring. Each ring of the heterocyclic group containing a heteroatom may have 1, 2, 3 or 4 heteroatoms selected from nitrogen atoms, oxygen atoms and/or sulfur atoms, where the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized and the nitrogen heteroatoms may optionally be quaternized. The heterocyclic group may be attached

at any heteroatom or carbon atom of the ring or ring system, where valence allows.

The rings of multi-ring heterocycles may be fused, bridged and/or joined through one or more spiro unions.

Exemplary heterocyclic groups include oxetanyl, imidazoliny, oxazolidiny,
 5 isoxazolinyl, thiazolidiny, isothiazolidiny, piperidiny, piperaziny, 2-oxopiperaziny,
 2-oxopiperidiny, 2-oxopyrrolodiny, 2-oxoazepiny, azepiny, 4-piperidonyl,
 tetrahydropyrany, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide,
 thiamorpholinyl sulfone, 1,3-dioxolane and tetrahydro-1,1-dioxothiényl,



Each reference to a heterocycle is intended to include both substituted and
 15 unsubstituted heterocycle groups as defined herein, unless reference is made to a
 particular selection of substituents to be made for the heterocycle (*e.g.*, as when
 heterocycle is substituted with one or more groups R_f , above). When no particular
 selection is recited, the optional substituents for the heterocycle groups may be
 selected from those recited above, as valence allows, for cycloalkyl groups.

23

The term "ring" encompasses homocyclic (*i.e.*, as used herein, all the ring atoms are carbon) or "heterocyclic" (*i.e.*, as used herein, the ring atoms include carbon and one to four heteroatoms selected from N, O and /or S, also referred to as heterocyclo), where, as used herein, each of which (homocyclic or heterocyclic) may
5 be saturated or partially or completely unsaturated.

Unless otherwise indicated, when reference is made to a specifically-named aryl (*e.g.*, phenyl), cycloalkyl (*e.g.*, cyclohexyl), heterocyclo (*e.g.*, pyrrolidinyl) or heteroaryl (*e.g.*, imidazolyl), unless otherwise specifically indicated, the reference is intended to include rings having 0 to 3, or 0 to 2, substituents selected from those
10 recited above for the aryl, cycloalkyl, heterocyclo and/or heteroaryl groups, as appropriate.

The term "heteroatoms" shall include oxygen, sulfur and nitrogen.

The term "carbocyclic" means a saturated or unsaturated monocyclic or bicyclic ring in which all atoms of all rings are carbon. Thus, the term includes
15 cycloalkyl and aryl rings. The carbocyclic ring may be substituted in which case the substituents are selected from those recited above for cycloalkyl and aryl groups.

When the term "unsaturated" is used herein to refer to a ring or group, unless otherwise specified, the ring or group may be fully unsaturated or partially unsaturated.

20 "Base" when used herein includes metal oxides, hydroxides or alkoxides, hydrides, or compounds such as ammonia, that accept protons in water or solvent. Thus, exemplary bases include, but are not limited to, alkali metal hydroxides and alkoxides (*i.e.*, MOR, wherein M is an alkali metal such as potassium, lithium, or sodium, and R is hydrogen or alkyl, as defined above, or where R is straight or
25 branched chain C₁₋₅ alkyl, thus including, without limitation, potassium hydroxide, potassium *tert*-butoxide, potassium *tert*-pentoxide, sodium hydroxide, sodium *tert*-butoxide, lithium hydroxide, etc.); other hydroxides such as magnesium hydroxide (Mg(OH)₂) or calcium hydroxide (Ca(OH)₂); alkali metal hydrides (*i.e.*, MH, wherein M is as defined above, thus including, without limitation, sodium hydride and lithium
30 hydride); alkylated disilazides, such as, for example, potassium hexamethyldisilazide and lithium hexamethyldisilazide; carbonates such as potassium carbonate (K₂CO₃), sodium carbonate (Na₂CO₃), potassium bicarbonate (KHCO₃), and sodium

23 24

bicarbonate (NaHCO_3), alkyl ammonium hydroxides such as n-tetrabutyl ammonium hydroxide (TBAH); and so forth. The term "coupling reagent" as used herein refers to a reagent used to couple a carboxylic acid and an amine or an aniline to form an amide bond. It may include a coupling additive, such as CDI, HOBt, HOAt, HODhbt, HOSu, or NEPIS, used in combination with another coupling reagent to speed up coupling process and inhibit side reactions. Particular peptide-coupling reagents may include CDI, DCC, EDC, BBC, BDMP, BOMI, HATU, HAPyU, HBTU, TAPipU, AOP, BDP, BOP, PyAOP, PyBOP, TDBTU, TNTU, TPTU, TSTU, BEMT, BOP-Cl, BroP, BTFFH, CIP, EDPBT, Dpp-Cl, EEDQ, FDPP, HOTT-PF6, TOTT-BF4, PyBrop, PyClop, and TFFH. See "Peptide Coupling Reagents: Names, Acronyms and References," Albany Molecular Research, Inc., Technical Reports, Vol. 4, No. 1, incorporated herein by reference.

The terms "halogenating agent" or "halogenating reagent" mean an agent or agents capable of halogenating compounds of formula (II) herein. Halogenating reagents include inorganic and organic halogenating reagents. Examples of inorganic halogenating reagents include chlorine, bromine, iodine, fluorine, and sodium hypochlorite. Organic halogenating reagents include N-chlorosuccinimide (NCS), N-bromosuccinimide (NBS), N-iodosuccinimide (NIS), 1,3-dichloro-5,5-dimethylhydantoin, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, and 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin.

"High yield" as used herein means a yield of greater than 80%, greater than 85%, than 90%, or than 95%.

"Leaving group" means groups having the capability of being displaced upon reaction with a nucleophile including I, Br, Cl, $\text{R}_{10}\text{SO}_2\text{O}^-$ (wherein R_{10} is alkyl, substituted alkyl, aryl, or heteroaryl, as defined herein), and weak bases, such as, for example, HSO_4^- . Examples of leaving groups include I, Br, Cl, and ions of methyl sulfate, mesylate (methane sulfonate), trifluoromethanesulfonate, and tosylate (p-toluenesulfonate).

In compounds of formula (II) herein, the group Q is $-\text{O}-\text{P}^*$, wherein P^* is selected so that, when considered together with the oxygen atom to which P^* is attached, Q is a leaving group, i.e., Q has the capability of being displaced upon reaction with a nucleophile. Accordingly, the group P^* may be selected from alkyl,

 25

$-\text{SO}_2\text{O R}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{11}$ and $-\text{Si}(\text{R}_{12})_3$, wherein R_{10} is defined as above in the definition of "leaving group," R_{11} is alkyl, aryl or heteroaryl, and R_{12} is selected from alkyl and aryl.

"Suitable solvent" as used herein is intended to refer to a single solvent as well as mixtures of solvents. Solvents may be selected, as appropriate for a given reaction step, from, for example, aprotic polar solvents such as DMF, DMA, DMSO, dimethylpropyleneurea, N-methylpyrrolidone (NMP), and hexamethylphosphoric triamide; ether solvents such as diethyl ether, THF, 1,4-dioxane, methyl t-butyl ether, dimethoxymethane, and ethylene glycol dimethyl ether; alcohol solvents such as MeOH, EtOH, and isopropanol; and halogen-containing solvents such as methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride, and 1,2-dichloroethane. Mixtures of solvents may also include biphasic mixtures.

The term "slurry" as used herein is intended to mean a saturated solution of the compound of Formula (IV) and an additional amount of the compound of Formula (IV) to give a heterogeneous solution of the compound of Formula (IV) and a solvent.

The present invention describes crystalline forms of the compound of formula (IV) in substantially pure form. As used herein, "substantially pure" means a compound having a purity greater than 90 percent, including 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, and 100 percent.

As one example, a crystalline form of the compound of the formula (IV) can be substantially pure in having a purity greater than 90 percent, where the remaining less than 10 percent of material comprises other form(s) of the compound of the formula (IV), and/or reaction and/or processing impurities arising from its preparation. A crystalline form of the compound of the formula (IV) in substantially pure form may therefore be employed in pharmaceutical compositions to which other desired components are added, for example, excipients, carriers, or active chemical entities of different molecular structure.

When dissolved, crystalline forms of the compound of formula (IV) loses its crystalline structure, and is therefore referred to as a solution of the compound of formula (IV). All forms of the present invention, however, may be used for the preparation of liquid formulations in which the drug is dissolved or suspended. In

26
27

addition, the crystalline forms of the compound of formula (IV) may be incorporated into solid formulations.

A therapeutically effective amount of the crystalline forms of the compound of formula (IV) is combined with a pharmaceutically acceptable carrier to produce the pharmaceutical compositions of this invention. By "therapeutically effective amount" it is meant an amount that, when administered alone or an amount when administered with an additional therapeutic agent, is effective to prevent, suppress or ameliorate the disease or condition or the progression of the disease or condition.

10

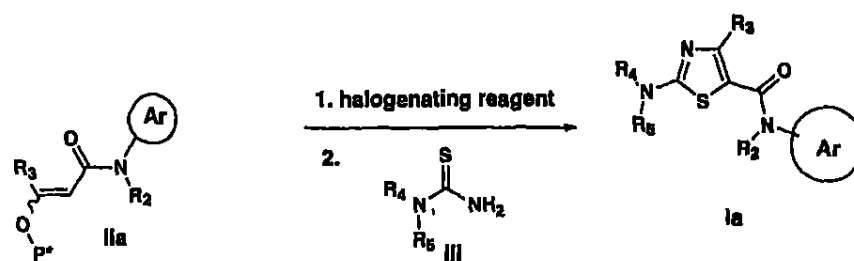
GENERAL METHODS

This invention is related to a process for the preparation of 2-aminothiazolyl - 5-aromatic amides which are useful as inhibitors of kinases, particularly protein tyrosine kinase and p38 kinase. The process involves halogenation of β -(P*)oxy- α,β -unsaturated carboxyl aromatic amides (II) (wherein P* is as defined herein), such as β -(alkyl)oxy- α,β -unsaturated carboxyl benzamides, and reaction with thioureas (III) to give 2-aminothiazole-5-aromatic amides of formula (I). Desired substituents on the 2-amino group and/or the 5-aromatic group can be attached either before or after the aminothiazole formation. For example, in one embodiment, the compound of formula (I) is prepared via reaction of a thiourea wherein R₄ is hydrogen, and the R₄ hydrogen atom is then elaborated to more functionalized groups such as, in one embodiment, substituted pyrimidines. In another embodiment, the compound of formula (I) is prepared via reaction of a thiourea wherein R₄ is a pyrimidinyl, and the pyrimidinyl optionally is further elaborated with additional substituents, as desired.

The process provides an efficient route for preparing 2-aminothiazolyl -5-aromatic amides, essentially in one step and in high yield, without use of expensive coupling reagents or catalysts. Surprisingly, with this process halogenation followed by reaction with thiourea to form the aminothiazole is achieved without an undesired aromatic halogenation.

One embodiment of the invention is represented in Scheme 1.

Scheme 1



In Scheme 1, Ar is aryl or heteroaryl, more preferably aryl, even more preferably optionally-substituted phenyl. Most preferred is the process involving compounds wherein Ar is phenyl substituted with one to three of alkyl, halogen, -C(=O)NR₈, and/or NR₈C(=O), wherein R₈ is alkyl, cycloalkyl, or heteroaryl, more preferably wherein R₈ is cyclopropyl or methyl, and even more preferably wherein Ar is selected from 2-chloro-6-methylphenyl, *N*-cyclopropyl-1-methyl-benzamide, and *N*, 1-dimethyl-benzamide. The inventive process may be carried out where a linker group L is present, as in formula I, but advantageously the Ar group is directly attached to the carboxylamide nitrogen atom, as in formula (Ia).

As noted, the desired substituents may be attached to the group Ar either before or after the halogenation and cyclization process. Likewise, the thiourea compounds (III) may be prepared, prior to the cyclization, having desired groups R₄ and R₅, corresponding to the groups on the desired final product, or alternatively, the desired groups may be attached to the amino-thiazolyl after cyclization. For example, thiourea compounds (III) may be prepared and used in the reaction wherein R₄ and R₅ are both hydrogen, or R₄ and R₅ are other groups, different from those of the final desired product, and then, after formation of the aminothiazole (I) or (Ia), the groups R₄ and R₅ are elaborated to the substituents of the final desired product. All such alternative embodiments and variations thereof are contemplated as within the scope of the present invention.

In intermediates of formula (II) and (IIa), herein, preferably the group P^{*} may be selected from alkyl, -SO₂O R₁₀, -SO₂ R₁₀, -C(=O)R₁₁ and -Si(R₁₂)₃, as defined above, but preferably P^{*} is an alkyl, more preferably a lower alkyl, *i.e.*, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, or a straight or branched butyl. Preferably the group R₂ is hydrogen or

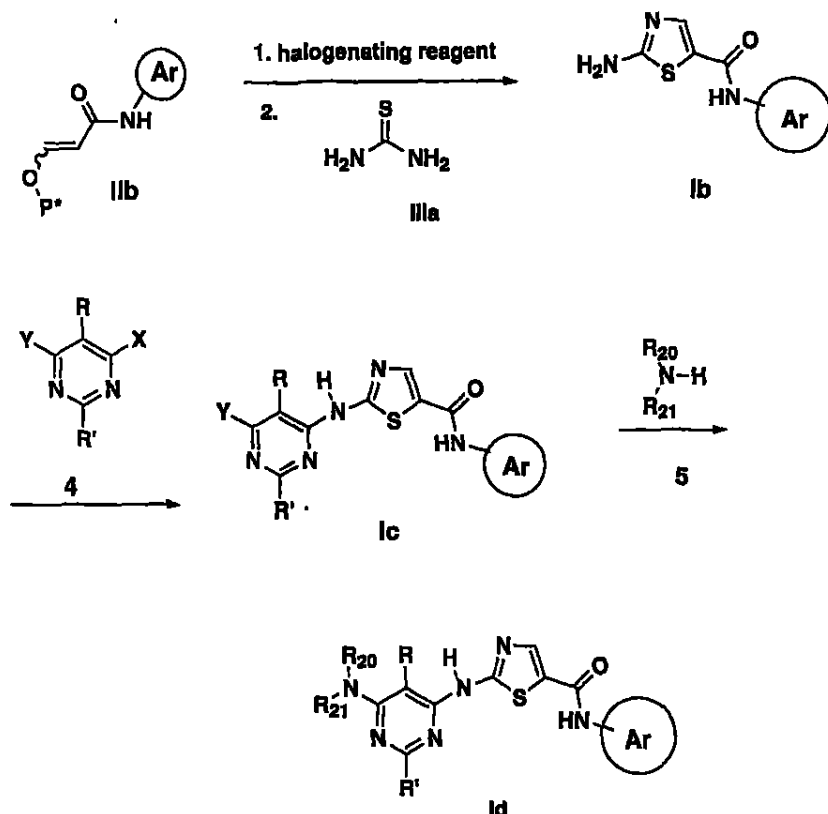
7H 28

lower alkyl, more preferably hydrogen, and R₃ is preferably hydrogen. For compounds (II), β -alkyloxy- α,β -unsaturated carboxyl benzamides are thus preferred, including β -substituted and β -unsubstituted β -alkyloxy- α,β -unsaturated carboxyl benzamides, with the latter more preferred, wherein the phenyl group of the benzamide is optionally substituted as recited above for Ar in formula (Ia). Also preferred β -unsubstituted β -alkyloxy- α,β -unsaturated carboxyl benzamides are β -ethoxy acryl benzamides, again, wherein the phenyl group of the benzamide is optionally substituted as recited above for Ar. Intermediates (II) and (IIa) can be prepared upon reaction of the corresponding anilines, NHR₂-Ar, with alkoxyacryloyl compounds. Methods for making β -ethoxy acryl benzamides are also described, for example, in Ashwell, M. A. *et al.*, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2001), 24, at 3123; and Yoshizaki, S., *et al.* *Chem. Pharm. Bull.* (1980), 28, at 3441, incorporated herein by reference.

The halogenating agent(s) used in the process may be any agent or agents as defined herein capable of halogenating compounds (II), as previously defined herein. Preferred agents include NBS and the N-halohydantoins. Thiourea compounds (III) include unsubstituted thioureas, N-monosubstituted thioureas, and N,N-disubstituted thioureas. The steps of halogenation and cyclization are carried out in a suitable solvent which may include one or more solvents such as hydrocarbons, ethers, esters, amides and ketones with ethers, with dioxane preferred.

Another embodiment of the invention is illustrated in Scheme 2.

Scheme 2



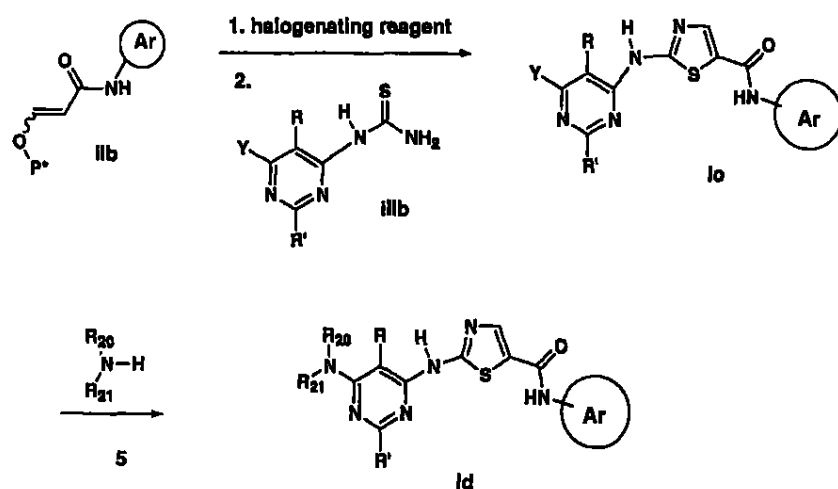
As can be seen, in Scheme 2, the β -(P*)oxy-acryl benzamides (IIb), wherein R_2 and R_3 are hydrogen, and P* is as previously defined herein, preferably a lower alkyl, are halogenated with a halogenating agent, such as NBS, in a suitable solvent, in the presence of water, then cyclized with unsubstituted thiourea (IIIa). The resulting 2-(unsubstituted)amino-thiazole-5-aromatic amide (Ib) is reacted with a pyrimidine compound 4, wherein R and R' are hydrogen or optional substituents, more preferably hydrogen or lower alkyl, and X and Y are both leaving groups, as defined herein, to produce compounds Ic. Leaving groups X and Y are preferably I, Br, Cl, or $R_{10}\text{SO}_2\text{O}$ - (wherein R_{10} is alkyl, substituted alkyl, aryl, or heteroaryl, as defined herein), more preferably X and Y are selected from I, Br, Cl, methyl sulfate, mesylate, trifluoromethanesulfonate, and tosylate, even more preferably from Cl and Br. Thus, pyrimidines 4 include bis-halogen and sulfonyloxy substituted pyrimidines with the former such as bis-chloro substituted pyrimidines preferred. Advantageously, this step is carried out in the presence of a base, wherein the bases may include alkali hydride and alkoxides with the latter such as sodium t-butoxide preferred. Suitable

solvent(s) include solvents such as hydrocarbons, ethers, esters, amides, ketones and alcohols, or mixtures of the above solvents, with ether such as THF preferred.

Compound (Ic) can then be reacted with amine $\text{NHR}_{20}\text{R}_{21}$ (5), to provide compounds of formula (Id). For example, R_{20} and R_{21} can both be hydrogen, or R_{20} and R_{21} can be independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, heterocyclo, aryl, and heteroaryl, or R_{20} and R_{21} can be taken together to form a heterocyclo. Preferably, R_{20} and R_{21} are taken together so that $\text{NHR}_{20}\text{R}_{21}$ forms an optionally-substituted piperazine, more preferably a piperazine N'-substituted with substituted alkyl, more preferably hydroxyethyl. Advantageously, this step is carried out in the presence of a base, including inorganic and organic bases, with organic bases such as tertiary amines preferred. Suitable solvent(s) include solvents such as hydrocarbons, halogenated hydrocarbons, ethers, esters, amides, ketones, lactams and alcohols, and mixtures of the above solvents, with alcohols such as *n*-butanol as one nonlimiting example, and DMF (dimethylformamide), DMA (dimethylacetamide) and NMP (N-methylpyrrolidine) as other examples. The compounds of formula (Id) thus formed may optionally be further elaborated as desired and/or purified and crystallized.

An alternative approach is illustrated in Scheme 3, wherein a mono-substituted thiourea compound (IIIb) is used.

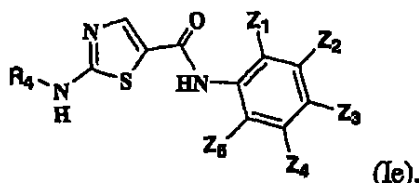
Scheme 3



As can be seen, in Scheme 3, the β -(P*)oxy-acryl benzamides (IIb), as in Scheme 2, are halogenated with a halogenating agent, then further reacted with a monosubstituted thiourea (IIIb) having attached thereto a functional pyrimidine group, wherein R, R' and Y are as in Scheme 2, to provide intermediate 2-substituted-aminothiazole-aromatic amides of formula (Ic). The compounds of formula (Ic) may optionally then be reacted with amines $\text{NHR}_{20}\text{R}_{21}$ (5), to provide compounds of formula (Id), and/or optionally further elaborated as desired, and/or purified and crystallized

FURTHER EMBODIMENTS

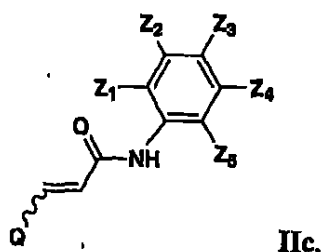
In one embodiment, the process comprises preparing a compound of the formula (Ie),



wherein Z_1 and Z_5 are selected from hydrogen, alkyl, halogen, hydroxy, and alkoxy;

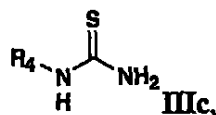
Z_2 , Z_3 and Z_4 are selected from hydrogen, alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8$, and/or $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})$, wherein R_8 is alkyl, cycloalkyl, or heteroaryl;

comprising reacting a compound having the formula,

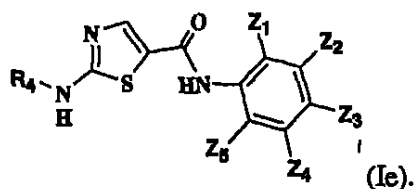


wherein Q is the group $-\text{O}-\text{P}^*$, wherein P^* is selected so that, when considered together with the oxygen atom to which P^* is attached, Q is a leaving group, and Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , and Z_5 are as defined above,

with a halogenating reagent followed in the presence of water by a thiourea compound having the formula,

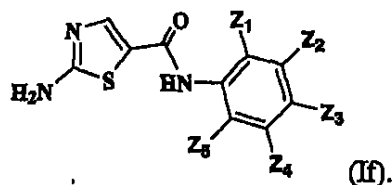


to provide the compound having the formula (Ie),



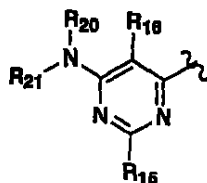
5

In the above process, in one embodiment, R_4 is hydrogen, whereby the process provides a compound having the formula (If),

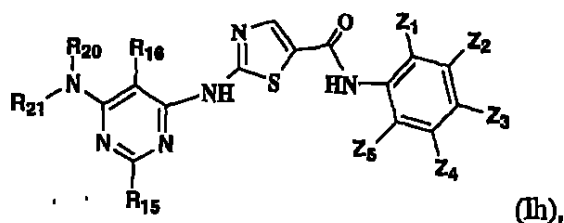


10

In another embodiment, R_4 may be a group having the formula,



wherein R_{15} and R_{16} are as defined herein, whereby said process provides a compound having the formula (Ih),

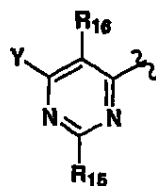


wherein R_{15} , R_{16} , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , R_{20} and R_{21} are as defined herein.

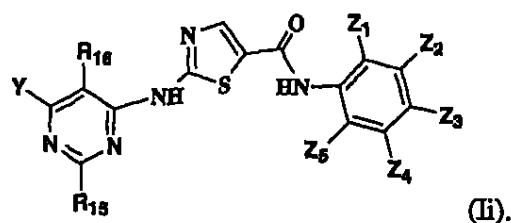
In yet another embodiment, R_4 is a group having the formula,

37

33



wherein Y, R₁₅ and R₁₆ are as defined herein, wherein said process provides a compound having the formula (Ii),



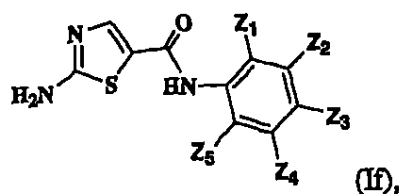
5

In yet another embodiment, R₄ is a group having the formula,

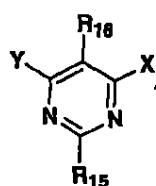


10

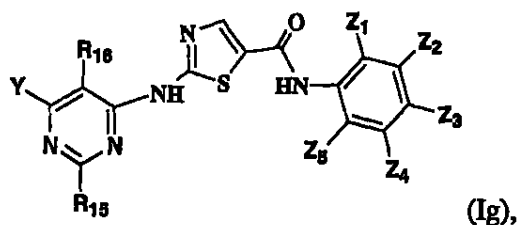
In another embodiment of the above process, *e.g.*, when R₄ is hydrogen to provide compounds (If), the process may further comprise reacting the compound of the formula



15 with a pyrimidine compound having the formula,

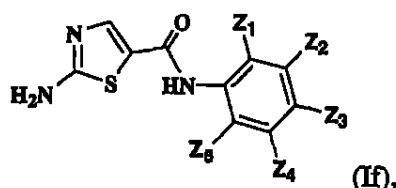


4a, wherein X and Y are leaving groups, and R₁₅ and R₁₆ are independently selected from hydrogen, alkyl and substituted alkyl, to provide a compound having the formula,

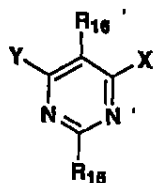


wherein Y, R₁₅, R₁₆, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, and Z₅ are as defined above.

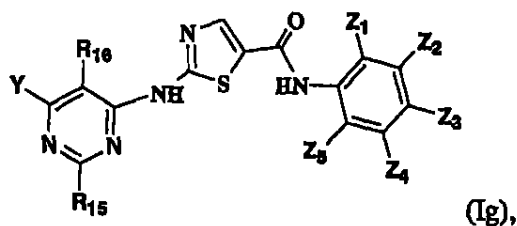
In another embodiment of the above process, *e.g.*, when R₄ is hydrogen to
 5 provide compounds (If), the process may further comprise reacting the compound of
 the formula



with a pyrimidine compound having the formula,

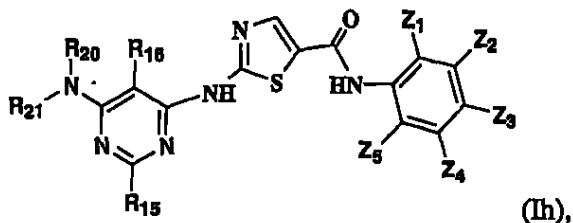


10 wherein X and Y are leaving groups, and R₁₅ and R₁₆ are independently
 selected from hydrogen, alkyl and substituted alkyl,
 to provide a compound having the formula,



wherein Y, R₁₅, R₁₆, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, and Z₅ are as defined above.

15 Compounds (Ig) may optionally further be reacted with an amine having the
 formula NHR₂₀R₂₁, wherein R₂₀ and R₂₁ are independently selected from hydrogen,
 alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, heterocyclo, aryl, and heteroaryl, or R₂₀ and R₂₁
 can be taken together to form a heterocyclo, to provide a compound having the
 formula (Ih),

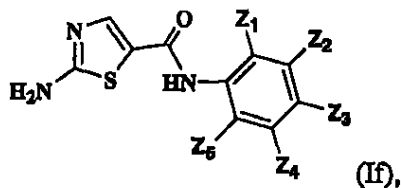


wherein R₁₅, R₁₆, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, R₂₀ and R₂₁ are as defined above.

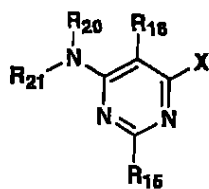
In one embodiment, the amine NHR₂₀R₂₁ is piperazine in turn optionally substituted with hydroxy(alkyl), more preferably hydroxyethyl.



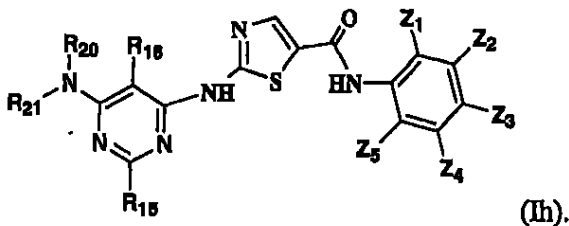
In another embodiment, when R₄ is hydrogen to provide compounds (If), the process may further comprise reacting the compound of the formula



with a pyrimidine compound having the formula,

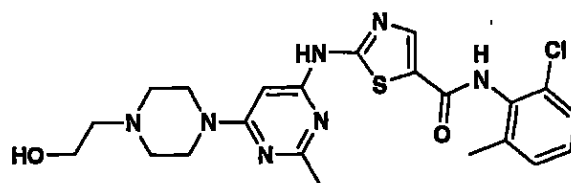


to provide a compound having the formula (Ih),



Other variations of the above processes are also contemplated as within the scope of the invention, including processes involving further elaboration of the 2-amino-thiazole-5-aromatic amides.

In one embodiment, the present invention provides a crystalline monohydrate
5 of the compound of formula (IV)



(IV).

In another embodiment, the monohydrate form is in substantially pure form.

In another embodiment, the monohydrate form is in substantially pure form,
5 wherein substantially pure is greater than 90 percent pure.

In another embodiment, the monohydrate form of the compound of Formula (IV) is characterized by an x-ray powder diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 1.

In another embodiment, the monohydrate form of the compound of Formula
10 (IV) is characterized by differential scanning calorimetry thermogram and a thermogravimetric analysis substantially in accordance with that shown in Figure 2.

In another embodiment, the monohydrate form of the compound of Formula (IV) is characterized by an x-ray powder diffraction pattern ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418\text{\AA}$ at a temperature of about 23°C) comprising four or more 2θ values (alternatively,
15 comprising five or more, six or more, or comprising 2θ values) selected from the group consisting of: 18.0 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 25.9 ± 0.2 , and 28.0 ± 0.2 .

In another embodiment, the monohydrate form of the compound of Formula (IV) is characterized by an x-ray powder diffraction pattern ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418\text{\AA}$ at a
20 temperature of about 23°C) comprising four or more 2θ values (alternatively, comprising five or more, six or more, or comprising 2θ values) selected from the group consisting of: 4.6 ± 0.2 , 11.2 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 23.6 ± 0.2 .

In another embodiment, the monohydrate form of the compound of Formula
25 (IV) is characterized by unit cell parameters approximately equal to the following:

Cell dimensions: $a(\text{\AA}) = 13.862(1)$;

$b(\text{\AA}) = 9.286(1)$;

$c(\text{\AA}) = 38.143(2)$;

Volume = $4910(1) \text{\AA}^3$

Space group Pbca

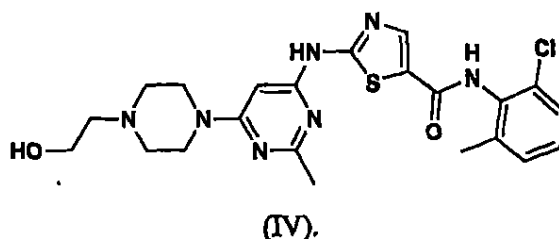
Molecules/unit cell 8

Density (calculated) (g/cm³) 1.300

wherein the compound is at a temperature of about -50°C.

- 5 In another embodiment, the monohydrate form of the compound of Formula (IV) there is one water molecule per molecule of formula (IV).

In another embodiment, the present invention provides a crystalline butanol solvate of the compound of formula (IV)



10

In another embodiment, the butanol solvate form of the compound of Formula (IV) is characterized by unit cell parameters approximately equal to the following:

Cell dimensions: $a(\text{\AA}) = 22.8102(6)$;

15 $b(\text{\AA}) = 8.4691(3)$;

$c(\text{\AA}) = 15.1436(5)$;

Volume = $2910.5(2) \text{\AA}^3$

Space group $P2_1/a$

Molecules/unit cell 4

20 Density (calculated) (g/cm³) 1.283.

- In another embodiment, the crystalline butanol solvate of the compound of Formula (IV) is characterized by an x-ray powder diffraction pattern (CuK α $\lambda=1.5418\text{\AA}$ at a temperature of about 23°C) comprising four or more 2 θ values (alternatively, comprising five or more, six or more, or comprising 2 θ values) selected from the group consisting of: 5.9 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 13.0 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , and 24.6 ± 0.2 .
- 25

In another embodiment, the present invention is directed to the crystalline ethanol solvate of the compound of formula (IV).

38
39

In another embodiment, the crystalline ethanol solvate of the compound of Formula (IV) is characterized by an x-ray powder diffraction pattern ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418\text{\AA}$ at a temperature of about 23°C) comprising four or more 2θ values (alternatively, comprising five or more, six or more, or comprising 2θ values) selected from the group consisting of: 5.8 ± 0.2 , 11.3 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 17.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , and 26.2 ± 0.2 .

In another embodiment, the present invention is directed to the crystalline neat form of the compound of formula (IV).

In another embodiment, the crystalline neat form of the compound of Formula (IV) is characterized by an x-ray powder diffraction pattern ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418\text{\AA}$ at a temperature of about 23°C) comprising four or more 2θ values (alternatively, comprising five or more, six or more, or comprising 2θ values) selected from the group consisting of: 6.8 ± 0.2 , 11.1 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 13.7 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 24.3 ± 0.2 , and 24.8 ± 0.2 .

In another embodiment, the present invention describes a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one of the crystalline forms of the compound of Formula (IV) and a pharmaceutically acceptable carrier.

In another embodiment, the present invention describes a method for the treatment of cancer which comprises administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of at least one of the crystalline forms of the compound of Formula (IV).

In another embodiment, the present invention describes a method of treating oncological disorders which comprises administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of at least one of the crystalline forms of the compound of Formula (IV), wherein the disorders are selected from chronic myelogenous leukemia (CML), gastrointestinal stromal tumor (GIST), small cell lung cancer (SCLC), non-small cell lung cancer (NSCLC), ovarian cancer, melanoma, mastocytosis, germ cell tumors, acute myelogenous leukemia (AML), pediatric sarcomas, breast cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, and prostate cancer.

34
40

In another embodiment, the present invention is directed to a use of the at least one of the crystalline forms of the compound of Formula (IV), in the preparation of a medicament for the treatment of oncological disorders, such as those described herein.

In another embodiment, the present invention is directed to a method of
5 treating of oncological disorders, as described herein, which are resistant or intolerant to Gleevec ® (STI-571), comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of the compound of Formula (IV) or at least one of the crystalline forms of the compound of Formula (IV).

This invention also encompasses all combinations of alternative aspects of the
10 invention noted herein. It is understood that any and all embodiments of the present invention may be taken in conjunction with any other embodiment to describe additional embodiments of the present invention. Furthermore, any elements of an embodiment are meant to be combined with any and all other elements from any of the embodiments to describe additional embodiments.

15

UTILITY

The compounds of formula (I) prepared according to the inventive process herein inhibit protein tyrosine kinases, especially Src-family kinases such as Lck, Fyn, Lyn, Src, Yes, Hck, Fgr and Blk, and are thus useful in the treatment, including
20 prevention and therapy, of protein tyrosine kinase-associated disorders such as immunologic and oncologic disorders. The compounds of formula (I) also may inhibit receptor tyrosine kinases including HER1 and HER2 and therefore be useful in the treatment of proliferative disorders such as psoriasis and cancer. The ability of these compounds to inhibit HER1 and other receptor kinases will permit their use as
25 anti-angiogenic agents to treat disorders such as cancer and diabetic retinopathy.

"Protein tyrosine kinase-associated disorders" are those disorders which result from aberrant tyrosine kinase activity, and/or which are alleviated by the inhibition of one or more of these enzymes. For example, Lck inhibitors are of value in the treatment of a number of such disorders (for example, the treatment of autoimmune diseases), as
30 Lck inhibition blocks T cell activation. The treatment of T cell mediated diseases, including inhibition of T cell activation and proliferation, is a particularly preferred use for compounds of formula (I) prepared according to the process herein.

4/1

Use of the compounds of formula (I) in treating protein tyrosine kinase-associated disorders is exemplified by, but is not limited to, treating a range of disorders such as. transplant (such as organ transplant, acute transplant or heterograft or homograft (such as is employed in burn treatment)) rejection; protection from ischemic or reperfusion injury such as ischemic or reperfusion injury incurred during organ transplantation, myocardial infarction, stroke or other causes; transplantation tolerance induction; arthritis (such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or osteoarthritis); multiple sclerosis; chronic obstructive pulmonary disease (COPD), such as emphysema; inflammatory bowel disease, including ulcerative colitis and Crohn's disease; lupus (systemic lupus erythematosus); graft vs. host disease; T-cell mediated hypersensitivity diseases, including contact hypersensitivity, delayed-type hypersensitivity, and gluten-sensitive enteropathy (Celiac disease); psoriasis; contact dermatitis (including that due to poison ivy); Hashimoto's thyroiditis; Sjogren's syndrome; Autoimmune Hyperthyroidism, such as Graves' Disease; Addison's disease (autoimmune disease of the adrenal glands); Autoimmune polyglandular disease (also known as autoimmune polyglandular syndrome); autoimmune alopecia; pernicious anemia; vitiligo, autoimmune hypopituitarism; Guillain-Barre syndrome; other autoimmune diseases; cancers, including cancers where Lck or other Src-family kinases such as Src are activated or overexpressed, such as colon carcinoma and thymoma, and cancers where Src-family kinase activity facilitates tumor growth or survival, glomerulonephritis; serum sickness; urticaria; allergic diseases such as respiratory allergies (asthma, hayfever, allergic rhinitis) or skin allergies; scleracterma; mycosis fungoides; acute inflammatory responses (such as acute respiratory distress syndrome and ischemia/reperfusion injury); dermatomyositis; alopecia areata; chronic actinic dermatitis; eczema; Behcet's disease; Pustulosis palmoplantis; Pyoderma gangrenum; Sezary's syndrome; atopic dermatitis; systemic sclerosis; and morphea.

The compounds of the present invention are useful for the treatment of cancers such as chronic myelogenous leukemia (CML), gastrointestinal stromal tumor (GIST), small cell lung cancer (SCLC), non-small cell lung cancer (NSCLC), ovarian cancer, melanoma, mastocytosis, germ cell tumors, acute myelogenous leukemia (AML), pediatric sarcomas, breast cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, prostate cancer

42

and others known to be associated with protein tyrosine kinases such as, for example, SRC, BCR-ABL and c-KIT. The compounds of the present invention are also useful in the treatment of cancers that are sensitive to and resistant to chemotherapeutic agents that target BCR-ABL and c-KIT, such as, for example, Gleevec® (STI-571).

- 5 In one embodiment of the invention, for example, the compound of the formula (IV) (including, but not limited to the crystalline forms of that compound described herein, such as the crystalline monohydrate) is useful in the treatment of patients resistant or intolerant to Gleevec® (STI-571) for diseases such as chronic myelogenous leukemias (CML), or other cancers (including other leukemias) as described herein.

- 10 In another embodiment of the invention a compound of Formulas I is administered in conjunction with at least one anti-neoplastic agent.

As used herein, the phrase "anti-neoplastic agent" or "anti-cancer agent" is synonymous with "chemotherapeutic agent" and/or "anti-proliferative agent" and refers to compounds that prevent cancer, or hyperproliferative cells from multiplying.

- 15 Anti-proliferative agents prevent cancer cells from multiplying by: (1) interfering with the cell's ability to replicate DNA and (2) inducing cell death and/or apoptosis in the cancer cells.

Classes of compounds that may be used as anti-proliferative cytotoxic agents and/or anti-proliferative agents include the following:

- 20 Alkylating agents (including, without limitation, nitrogen mustards, ethylenimine derivatives, alkyl sulfonates, nitrosoureas and triazenes): Uracil mustard, Chloromethine, Cyclophosphamide (Cytoxan®), Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylene-melamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, and Temozolomide.

- 25 Antimetabolites (including, without limitation, folic acid antagonists, pyrimidine analogs, purine analogs and adenosine deaminase inhibitors): Methotrexate, 5-Fluorouracil, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, Pentostatine, and Gemcitabine.

- 30 Natural products and their derivatives (for example, vinca alkaloids, antitumor antibiotics, enzymes, lymphokines and epipodophyllotoxins): Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ara-C, paclitaxel (paclitaxel is commercially available as Taxol®),

42 43

Mithramycin, Deoxyco-formycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Interferons (especially IFN-a), Etoposide, and Teniposide.

Other anti-proliferative cytotoxic agents and/or anti-proliferative agents are navelbene, CPT-11, anastrozole, letrozole, capecitabine, reloxafine,

5 cyclophosphamide, ifosamide, and droloxafine.

The phrase "radiation therapy" includes, but is not limited to, x-rays or gamma rays which are delivered from either an externally applied source such as a beam or by implantation of small radioactive sources. Radiation therapy may be useful in combination with compounds of the present invention.

10 The following may also be useful when administered in combination with compounds of the present invention.

Microtubule affecting agents interfere with cellular mitosis and are well known in the art for their anti-proliferative cytotoxic activity. Microtubule affecting agents useful in the invention include, but are not limited to, allocolchicine (NSC 15 406042), Halichondrin B (NSC 609395), colchicine (NSC 757), colchicine derivatives (e.g., NSC 33410), dolastatin 10 (NSC 376128), maytansine (NSC 153858), rhizoxin (NSC 332598), paclitaxel (Taxol®, NSC 125973), Taxol® derivatives (e.g., derivatives (e.g., NSC 608832), thiocolchicine NSC 361792), trityl cysteine (NSC 83265), vinblastine sulfate (NSC 49842), vincristine sulfate (NSC 67574), natural and 20 synthetic epothilones including but not limited to epothilone A, epothilone B, epothilone C, epothilone D, desoxyepothilone A, desoxyepothilone B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-4-aza-17 oxabicyclo [14.1.0]heptadecane-5,9-dione (disclosed in US Patent 6,262,094, issued July 17, 25 2001), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]- heptadecane-5,9-dione (disclosed in USSN 09/506,481 filed on February 17, 2000, and examples 7 and 8 herein), [1S 1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*, 16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl- 30 3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-4-aza-17oxabicyclo[14.1.0]- heptadecane-5,9-dione, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-

44

pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione, and derivatives thereof; and other microtubule-disruptor agents. Additional antineoplastic agents include, discodermolide (*see* Service, (1996) *Science*, 274:2009) estramustine, nocodazole, MAP4, and the like. Examples of such agents are also described in the scientific and patent literature, *see, e.g.*, Bulinski (1997) *J. Cell Sci.* 110:3055-3064; Panda (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:10560-10564; Muhlradt (1997) *Cancer Res.* 57:3344-3346; Nicolaou (1997) *Nature* 387:268-272; Vasquez (1997) *Mol. Biol. Cell.* 8:973-985; Panda (1996) *J. Biol. Chem.* 271:29807-29812.

In cases where it is desirable to render aberrantly proliferative cells quiescent in conjunction with or prior to treatment with the chemotherapeutic methods of the invention, hormones and steroids (including synthetic analogs): 17 α -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Methylprednisolone, Methyl-testosterone, Prednisolone, Triamcinolone, flutamide, Hydroxyprogesterone, Aminoglutethimide, Estramustine, Medroxyprogesteroneacetate, Leuprolide, Flutamide, Toremifene, Zoladex can also be administered to the patient.

Also suitable for use in the combination chemotherapeutic methods of the invention are antiangiogenics such as matrix metalloproteinase inhibitors, and other VEGF inhibitors, such as anti-VEGF antibodies and small molecules such as ZD6474 and SU6668 are also included. Anti-Her2 antibodies from Genetech may also be utilized. A suitable EGFR inhibitor is EKB-569 (an irreversible inhibitor). Also included are Imclone antibody C225 immunospecific for the EGFR, and src inhibitors.

Also suitable for use as an antiproliferative cytostatic agent is CasodexTM which renders androgen-dependent carcinomas non-proliferative. Yet another example of a cytostatic agent is the antiestrogen Tamoxifen which inhibits the proliferation or growth of estrogen dependent breast cancer. Inhibitors of the transduction of cellular proliferative signals are cytostatic agents. Examples are epidermal growth factor inhibitors, Her-2 inhibitors, MEK-1 kinase inhibitors, MAPK kinase inhibitors, PI3 inhibitors, Src kinase inhibitors, and PDGF inhibitors.

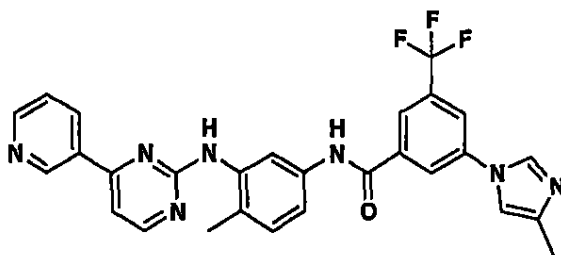
As mentioned, certain anti-proliferative agents are anti-angiogenic and antivascular agents and, by interrupting blood flow to solid tumors, render cancer cells quiescent by depriving them of nutrition. Castration, which also renders androgen

44 45

dependent carcinomas non-proliferative, may also be utilized. Starvation by means other than surgical disruption of blood flow is another example of a cytostatic agent. A particular class of antivasculat cytostatic agents is the combretastatins. Other exemplary cytostatic agents include MET kinase inhibitors, MAP kinase inhibitors, inhibitors of non-receptor and receptor tyrosine kinases, inhibitors of integrin signaling, and inhibitors of insulin-like growth factor receptors.

Also suitable are anthracyclines (e.g., daunorubicin, doxorubicin), cytarabine (ara-C; Cytosar-U®); 6-thioguanine (Tabloid®), mitoxantrone (Novantrone®) and etoposide (VePesid®),amsacrine (AMSA), and all-trans retinoic acid (ATRA).

The compounds of the present invention may be useful in combination with BCR-ABL inhibitors such as, but not limited to, Gleevec® (imatinib, STI-571) or AMN-107, the compound shown below



The compounds of the present invention may be useful in combination with anti-cancer compounds such as fentanyl, doxorubicin, interferon alfa-n3, palonosetron dolasetron anastrozole, exemestane, bevacizumab, bicalutamide, cisplatin, dacarbazine, cytarabine, clonidine, epirubicin, levamisole, toremifene, fulvestrant, letrozole, tamsulosin, gallium nitrate, trastuzumab, altretamine, hydroxycarbamide, ifosfamide, interferon alfacon-1, gefitinib, granisetron, leuporelin, dronabinol, megestrol, pethidine, promethazine, morphine, vinorelbine, pegfilgrastim, filgrastim, nilutamide, thiethylperazine, leuporelin, pegaspargase, muromonab-CD3, porfimer sodium, cisplatin, abarelix, capromab, samarium SM153 leixidronam, paclitaxel, docetaxel, etoposide, triptorelin, valrubicin, nofetumomab merpentan technetium 99m Tc, vincristine, capecitabine, strptozocin, and ondansetron.

Thus, the present invention provides methods for the treatment of a variety of cancers, including, but not limited to, the following:

46

carcinoma including that of the bladder (including accelerated and metastatic bladder cancer), breast, colon (including colorectal cancer), kidney, liver, lung (including small and non-small cell lung cancer and lung adenocarcinoma), ovary, prostate, testes, genitourinary tract, lymphatic system, rectum, larynx, pancreas
5 (including exocrine pancreatic carcinoma), esophagus, stomach, gall bladder, cervix, thyroid, and skin (including squamous cell carcinoma);

hematopoietic tumors of lymphoid lineage including leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, hairy cell lymphoma,
10 histiocytic lymphoma, and Burkett's lymphoma;

hematopoietic tumors of myeloid lineage including acute and chronic myelogenous leukemias, myelodysplastic syndrome, myeloid leukemia, and promyelocytic leukemia;

tumors of the central and peripheral nervous system including
15 astrocytoma, neuroblastoma, glioma, and schwannomas;

tumors of mesenchymal origin including fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, and osteosarcoma; and

other tumors including melanoma, xeroderma pigmentosum, keratoactanthoma, seminoma, thyroid follicular cancer, and teratocarcinoma.

20 The present invention provides methods for the treatment of a variety of non-cancerous proliferative diseases.

The invention is useful to treat GIST, breast cancer, pancreatic cancer, colon cancer, NSCLC, CML, and ALL, sarcoma, and various pediatric cancers.

The compounds of the present invention are protein tyrosine kinase
25 inhibitors and as such are useful in the treatment of immunological disorders in addition to oncological disorders. U.S. Patent No. 6,596,746 describes the utility of the compound in immunological disorders and is hereby incorporated by reference for the description of the compound in such immunological disorders.

The present invention also encompasses a pharmaceutical composition useful
30 in the treatment of cancer, comprising the administration of a therapeutically effective amount of the combinations of this invention, with or without pharmaceutically acceptable carriers or diluents. The pharmaceutical compositions of this invention

46 47

comprise an anti-proliferative agent or agents, a formula I compound, and a pharmaceutically acceptable carrier. The methods entail the use of a neoplastic agent in combination with a Formula I compound. The compositions of the present invention may further comprise one or more pharmaceutically acceptable additional
5 ingredient(s) such as alum, stabilizers, antimicrobial agents, buffers, coloring agents, flavoring agents, adjuvants, and the like. The antineoplastic agents, Formula I, compounds and compositions of the present invention may be administered orally or parenterally including the intravenous, intramuscular, intraperitoneal, subcutaneous, rectal and topical routes of administration.

10 The present invention also provides using the compounds obtained with the inventive process to further prepare pharmaceutical compositions capable of treating Src-kinase associated conditions, including the conditions described above. The said compositions may contain other therapeutic agents. Pharmaceutical compositions may be formulated by employing conventional solid or liquid vehicles or diluents, as
15 well as pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration (*e.g.*, excipients, binders, preservatives, stabilizers, flavors, etc.) according to techniques such as those well known in the art of pharmaceutical formulations.

The said pharmaceutical compositions may be administered by any means
20 suitable for the condition to be treated, which may depend on the need for site-specific treatment or quantity of drug to be delivered. Topical administration is generally preferred for skin-related diseases, and systematic treatment preferred for cancerous or pre-cancerous conditions, although other modes of delivery are contemplated. For example, the compounds of formula (I) may be delivered orally, such as in the form of
25 tablets, capsules, granules, powders, or liquid formulations including syrups; topically, such as in the form of solutions, suspensions, gels or ointments; sublingually; buccally; parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular or intrasternal injection or infusion techniques (*e.g.*, as sterile injectable aq. or non-aq. solutions or suspensions); nasally such as by inhalation spray; topically, such as in the form of a
30 cream or ointment; rectally such as in the form of suppositories; or liposomally. Dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically acceptable vehicles or diluents may be administered. The compounds of formula (I), prepared according

48

to the inventive process, may be administered in a form suitable for immediate release or extended release. Immediate release or extended release may be achieved with suitable pharmaceutical compositions or, particularly in the case of extended release, with devices such as subcutaneous implants or osmotic pumps.

5 Exemplary compositions for topical administration include a topical carrier such as PLASTIBASE® (mineral oil gelled with polyethylene).

Exemplary compositions for oral administration include suspensions which may contain, for example, microcrystalline cellulose for imparting bulk, alginic acid or sodium alginate as a suspending agent, methylcellulose as a viscosity enhancer, and
10 sweeteners or flavoring agents such as those known in the art; and immediate release tablets which may contain, for example, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, starch, magnesium stearate and/or lactose and/or other excipients, binders, extenders, disintegrants, diluents and lubricants such as those known in the art. The compounds of formula (I) may also be orally delivered by sublingual and/or buccal
15 administration, *e.g.*, with molded, compressed, or freeze-dried tablets. Exemplary compositions may include fast-dissolving diluents such as mannitol, lactose, sucrose, and/or cyclodextrins. Also included in such formulations may be high molecular weight excipients such as celluloses (AVICEL®) or polyethylene glycols (PEG); an excipient to aid mucosal adhesion such as hydroxypropyl cellulose (HPC),
20 hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), sodium carboxymethyl cellulose (SCMC), and/or maleic anhydride copolymer (*e.g.*, GANTREZ®); and agents to control release such as polyacrylic copolymer (*e.g.*, CARBOPOL 934®). Lubricants, glidants, flavors, coloring agents and stabilizers may also be added for ease of fabrication and use.

25 An example of a composition for oral administration is the compound of formula (IV), lactose monohydrate (intra-granular phase), microcrystalline cellulose (intra-granular phase), croscarmellose sodium (intra-granular phase), hydroxypropyl cellulose (intra-granular phase), microcrystalline cellulose (extra-granular phase), croscarmellose sodium (extra-granular phase), and magnesium
30 stearate (extra-granular phase).

Exemplary compositions for nasal aerosol or inhalation administration include solutions which may contain, for example, benzyl alcohol or other suitable

49

preservatives, absorption promoters to enhance absorption and/or bioavailability, and/or other solubilizing or dispersing agents such as those known in the art.

Exemplary compositions for parenteral administration include injectable solutions or suspensions which may contain, for example, suitable non-toxic, parenterally acceptable diluents or solvents, such as mannitol, 1,3-butanediol, water, Ringer's solution, an isotonic sodium chloride solution, or other suitable dispersing or wetting and suspending agents, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid.

Exemplary compositions for rectal administration include suppositories which may contain, for example, suitable non-irritating excipients, such as cocoa butter, synthetic glyceride esters or polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures but liquefy and/or dissolve in the rectal cavity to release the drug.

The effective amount of a compound of formula (I) may be determined by one of ordinary skill in the art, and includes exemplary dosage amounts for a mammal of from about 0.05 to 100 mg/kg of body weight of active compound per day, which may be administered in a single dose or in the form of individual divided doses, such as from 1 to 4 times per day. It will be understood that the specific dose level and frequency of dosage for any particular subject may be varied and will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the species, age, body weight, general health, sex and diet of the subject, the mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, and severity of the particular condition. Preferred subjects for treatment include animals, most preferably mammalian species such as humans, and domestic animals such as dogs, cats, horses, and the like. Thus, when the term "patient" is used herein, this term is intended to include all subjects, most preferably mammalian species, that are affected by mediation of Src kinase levels.

When administered intravenously, the compounds of the present invention, including the crystalline forms of the compounds of formula IV, are administered using the formulations of the invention. In one embodiment, the compounds of the present invention, are administered by IV infusion over a period of from about 10 minutes to about 3 hours, preferably about 30 minutes to about 2 hours, more

CH

50

preferably about 45 minutes to 90 minutes, and most preferably about 1 hour.

Typically, the compounds are administered intravenously in a dose of from about 0.5 mg/m² to 65 mg/m², preferably about 1 mg/m² to 50 mg/m², more preferably about 2.5 mg/m² to 30 mg/m², and most preferably about 25 mg/m².

5 One of ordinary skill in the art would readily know how to convert doses from mg/kg to mg/m² given either or both the height and or weight of the patient (See, e.g., <http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm>).

As discussed above, compounds of the present invention, including the crystalline forms of the compounds of formula IV can be administered orally,
10 intravenously, or both. In particular, the methods of the invention encompass dosing protocols such as once a day for 2 to 10 days, preferably every 3 to 9 days, more preferably every 4 to 8 days and most preferably every 5 days. In one embodiment there is a period of 3 days to 5 weeks, alternatively 4 days to 4 weeks, or 5 days to 3 weeks, or 1 week to 2 weeks, in between cycles where there is no treatment. In
15 another embodiment the compounds of the present invention, including the crystalline forms of the compounds of formula IV can be administered orally, intravenously, or both, once a day for 3 days, with a period of 1 week to 3 weeks in between cycles where there is no treatment. In yet another embodiment the compounds of the present invention, the crystalline forms of the compounds of formula IV, can be administered
20 orally, intravenously, or both, once a day for 5 days, with a period of 1 week to 3 weeks in between cycles where there is no treatment.

In another embodiment the treatment cycle for administration of the compounds of the present invention, the crystalline forms of the compounds of formula IV, is once daily for 5 consecutive days and the period between treatment
25 cycles is from 2 to 10 days, or alternatively one week. In one embodiment, a compound of the present invention, for example, a compound of formula IV, is administered once daily for 5 consecutive days, followed by 2 days when there is no treatment.

The compounds of the present invention, the crystalline forms of the
30 compounds of formula IV, can also be administered orally, intravenously, or both once every 1 to 10 weeks, every 2 to 8 weeks, every 3 to 6 weeks, alternatively every 3 weeks.

In another method of the invention, the compounds of the present invention, the crystalline forms of the compounds of formula IV, are administered in a 28 day cycle wherein the compounds are intravenously administered on days 1, 7, and 14 and orally administered on day 21. Alternatively, the compounds of the present invention, the crystalline forms of the compounds of formula IV, are administered in a 28 day cycle wherein the compound of formulae IV are orally administered on day 1 and intravenously administered on days 7, 14, and 28.

According to the methods of the invention, the compounds of the present invention, including compounds of formulae IV, are administered until the patient shows a response, for example, a reduction in tumor size, or until dose limiting toxicity is reached.

Compounds within the scope of formula (I) may be tested for activity as inhibitors of protein kinases using the assays described below, or variations thereof that are within the level ordinary skill in the art.

Cell assays

(1) Cellular tyrosine phosphorylation

Jurkat T cells are incubated with the test compound and then stimulated by the addition of antibody to CD3 (monoclonal antibody G19-4). Cells are lysed after 4 minutes or at another desired time by the addition of a lysis buffer containing NP-40 detergent. Phosphorylation of proteins is detected by anti-phosphotyrosine immunoblotting. Detection of phosphorylation of specific proteins of interest such as ZAP-70 is detected by immunoprecipitation with anti-ZAP-70 antibody followed by anti-phosphotyrosine immunoblotting. Such procedures are described in Schieven, G.L., Mittler, R.S., Nadler, S.G., Kirihaara, J.M., Bolen, J.B., Kanner, S.B., and Ledbetter, J.A., "ZAP-70 tyrosine kinase, CD45 and T cell receptor involvement in UV and H₂O₂ induced T cell signal transduction", *J. Biol. Chem.*, 269, 20718-20726 (1994), and the references incorporated therein. The Lck inhibitors inhibit the tyrosine phosphorylation of cellular proteins induced by anti-CD3 antibodies.

² For the preparation of G19-4, see Hansen, J.A., Martin, P.J., Beatty, P.G., Clark, E.A., and Ledbetter, J.A., "Human T lymphocyte cell surface molecules defined by the workshop monoclonal antibodies," in *Leukocyte Typing I*, A. Bernard,

5/ 52

J. Boumsell, J. Dausett, C. Milstein, and S. Schlossman, eds. (New York: Springer Verlag), p. 195-212 (1984); and Ledbetter, J.A., June, C.H., Rabinovitch, P.S., Grossman, A., Tsu, T.T., and Imboden, J.B., "Signal transduction through CD4 receptors: stimulatory vs. inhibitory activity is regulated by CD4 proximity to the CD3/T cell receptor", *Eur. J. Immunol.*, 18, 525 (1988).

(2) Calcium assay

Lck inhibitors block calcium mobilization in T cells stimulated with anti-CD3 antibodies. Cells are loaded with the calcium indicator dye indo-1, treated with anti-CD3 antibody such as the monoclonal antibody G19-4, and calcium mobilization is measured using flow cytometry by recording changes in the blue/violet indo-1 ratio as described in Schieven, G.L., Mittler, R.S., Nadler, S.G., Kirihaara, J.M., Bolen, J.B., Kanner, S.B., and Ledbetter, J.A., "ZAP-70 tyrosine kinase, CD45 and T cell receptor involvement in UV and H₂O₂ induced T cell signal transduction", *J. Biol. Chem.*, 269, 20718-20726 (1994), and the references incorporated therein.

(3) Proliferation assays

Lck inhibitors inhibit the proliferation of normal human peripheral blood T cells stimulated to grow with anti-CD3 plus anti-CD28 antibodies. A 96 well plate is coated with a monoclonal antibody to CD3 (such as G19-4), the antibody is allowed to bind, and then the plate is washed. The antibody bound to the plate serves to stimulate the cells. Normal human peripheral blood T cells are added to the wells along with test compound plus anti-CD28 antibody to provide co-stimulation. After a desired period of time (e.g., 3 days), the [3H]-thymidine is added to the cells, and after further incubation to allow incorporation of the label into newly synthesized DNA, the cells are harvested and counted in a scintillation counter to measure cell proliferation.

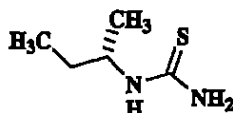
The following examples illustrate the invention but should not be interpreted as a limitation thereon.

EXAMPLES

Example 1

Preparation of intermediate:

(S)-1-*sec*-Butylthiourea



5

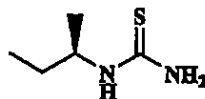
To a solution of *S*-*sec*-butyl-amine (7.31 g, 0.1 mol) in chloroform (80 mL) at 0 °C was slowly added benzoyl isothiocyanate (13.44 mL, 0.1 mol). The mixture was allowed to warm to 10°C and stirred for 10 min. The solvent was then removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in MeOH (80 mL). An aqueous solution (10 mL) of NaOH (4g, 0.1 mol) was added to this solution, and the mixture was stirred at 60°C for another 2h. The MeOH was then removed under reduced pressure, and the residue was stirred in water (50 mL). The precipitate was collected by vacuum filtration and dried to provide *S*-1-*sec*-butyl-thiourea (12.2 g, 92% yield). mp 133-134°C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 7.40 (s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-D₆) δ 182.5, 50.8, 28.8, 19.9, 10.3; LRMS *m/z* 133.2 (M+H); Anal. Calcd for C₅H₁₂N₂S: C, 45.41; H, 9.14; N, 21.18; S, 24.25. Found: C, 45.49, H, 8.88, N, 21.32; S, 24.27.

20

Example 2

Preparation of intermediate:

(R)-1-*sec*-Butylthiourea



25

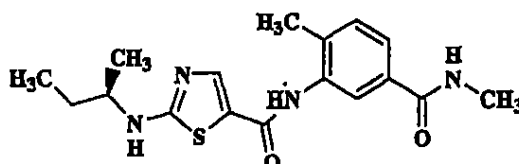
(R)-1-*sec*-Butylthiourea was prepared in 92% yield according to the general method outlined for Example 1. mp 133-134°C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 0.80(m, 3H, *J*=7.7), 1.02(d, 3H, *J*=6.1), 1.41(m, 2H), (3.40, 4.04)(s, 1H), 6.76(s, 1H), 7.20(s, br, 1H), 7.39(d, 1H, *J*=7.2); ¹³C NMR (500MHz, DMSO) δ: 10.00, 19.56,

28.50, 50.20, 182.00; m/z 133.23 (M+H); Anal. Calcd for $C_5H_{12}N_2S$: C, 45.41; H, 9.14; N, 21.18; S, 24.25. Found: C, 45.32; H, 9.15; N, 21.14; S, 24.38.

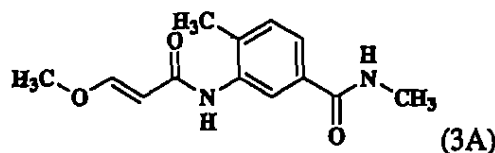
5

Example 3

Preparation of:



3A.



10

To a solution of 3-amino-N-methyl-4-methylbenzamide hydrochloride (1.0 g, 5 mmol) in acetone (10 mL) at 0 °C was added pyridine (1.2 mL, 15 mmol) dropwise via syringe. 3-Methoxyacryloyl chloride (0.72 mL, 6.5 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 1 h. The solution was cooled again to 0°C and 1N HCl (1.5 mL) was added dropwise via pipet. The reaction mixture was stirred for 5 min, then water (8.5 mL) was added via an addition funnel. The acetone was removed *in vacuo* and the resulting solution stirred for 4h. Crystallization began within 15 min. After stirring for 4 h, the vessel was cooled in an ice bath for 30 min, filtered, and rinsed with ice cold water (2 x 3 mL) to give compound 3A (0.99 g, 78 % yield) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.54 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H); HPLC rt 2.28 min (Condition A).

3B. Example 3

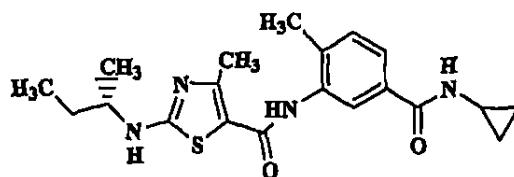
To a 50 mL RBF containing the above compound 3A (0.5g, 2.0 mmol) was added THF (2.5 mL) and water (2 mL), followed by NBS (0.40 g, 2.22 mmol), and the solution was stirred for 90 min. R-sec-butylthiourea (Ex. 2) (267 mg), was added, and

the solution was heated to 75°C for 8 h. Conc. NH₄OH was added to adjust the pH to 10 followed by the addition of EtOH (15 mL). Water (15 mL) was added and the slurry stirred for 16 h, filtered, and washed with water to give Example 3 as a light brown solid (0.48 g, 69% yield, 98% purity). MS 347.1; HPLC 2.59.

5

Example 4

Preparation of:



Example 4 is prepared following the methods of Example 3 but using the appropriate acryl benzamide and Example 1.

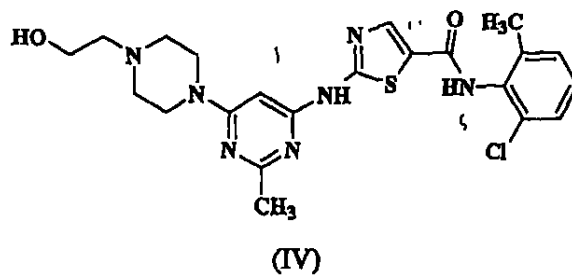
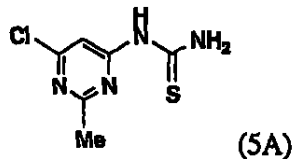
10

Example 5

Preparation of:

N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(3-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (The compound of Formula (IV))

15

**5A. 1-(6-Chloro-2-methylpyrimidin-4-yl)thiourea**

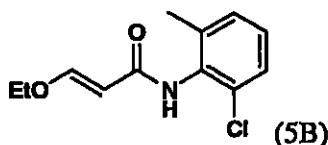
20

To a stirring slurry of 4-amino-5-chloro-2-methylpyrimidine (6.13g, 42.7 mmol) in THF (24 mL) was added ethyl isothiocyanatoformate (7.5 mL, 63.6 mmol), and the mixture heated to reflux. After 5h, another portion of ethyl isothiocyanato

formate (1.0 mL, 8.5 mmol) was added and after 10h, a final portion (1.5 mL, 12.7 mmol) was added and the mixture stirred 6h more. The slurry was evaporated under vacuum to remove most of the solvent and heptane (6 mL) added to the residue. The solid was collected by vacuum filtration and washed with heptane (2 x 5 mL) giving
5 8.01 g (68 % yield) of the intermediate ethyl 6-chloro-2-methylpyrimidin-4-ylcarbamoithioylcarbamate.

A solution of ethyl 6-chloro-2-methylpyrimidin-4-ylcarbamoithioylcarbamate (275 mg, 1.0 mmol) and 1N sodium hydroxide (3.5eq) was heated and stirred at 50°C for 2h. The resulting slurry was cooled to 20-22°C. The solid was collected by
10 vacuum filtration, washed with water, and dried to give 185 mg of 1-(6-chloro-2-methylpyrimidin-4-yl)thiourea (91% yield). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.51 (s, 3H), 7.05 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.91 (s, 1H); ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ: 25.25, 104.56, 159.19, 159.33, 167.36, 180.91.

15 **5B. (E)-N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-3-ethoxyacrylamide**

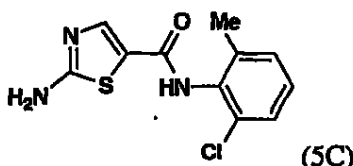


To a cold stirring solution of 2-chloro-6-methylaniline (59.5 g 0.42 mol) and pyridine (68 ml, 0.63 mol) in THF (600 mL) was added 3-ethoxyacryloyl chloride
20 (84.7 g, 0.63 mol) slowly keeping the temp at 0-5°C. The mixture was then warmed and stirred for 2 h. at 20°C. Hydrochloric acid (1N, 115 mL) was added at 0-10°C. The mixture was diluted with water (310 mL) and the resulting solution was concentrated under vacuum to a thick slurry. The slurry was diluted with toluene (275 mL) and stirred for 15 min. at 20-22°C then 1 h. at 0°C. The solid was collected by
25 vacuum filtration, washed with water (2 x 75 mL) and dried to give 74.1 g (73.6 % yield) of (E)-N-(2-chloro-6-methylphenyl)-3-ethoxyacrylamide). ¹H NMR (400 Hz, DMSO-d₆) δ 1.26 (t, 3H, J= 7 Hz), 2.15 (s, 3H), 3.94 (q, 2H, J= 7 Hz), 5.58 (d, 1H, J=12.4 Hz), 7.10-7.27 (m, 2H, J=7.5 Hz), 7.27-7.37 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.45(d, 1H,

J=12.4 Hz), 9.28 (s, 1H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 14.57, 18.96, 67.17, 97.99, 126.80, 127.44, 129.07, 131.32, 132.89, 138.25, 161.09, 165.36.

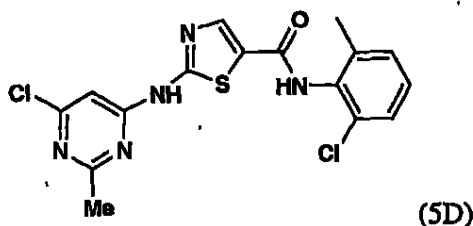
5C. 2-Amino-N-(2-chloro-6-methylphenyl)thiazole-5-carboxamide

5



To a mixture of compound 5B (5.00 g, 20.86 mmol) in 1,4-dioxane (27 mL) and water (27 mL) was added NBS (4.08 g, 22.9 mmol) at -10 to 0°C. The slurry was warmed and stirred at 20-22°C for 3h. Thiourea (1.60 g, 21 mmol) was added and the mixture heated to 80°C. After 2h, the resulting solution was cooled to 20-22° and conc. ammonium hydroxide (4.2 mL) was added dropwise. The resulting slurry was concentrated under vacuum to about half volume and cooled to 0-5°C. The solid was collected by vacuum filtration, washed with cold water (10 mL), and dried to give 5.3 g (94.9 % yield) of 2-amino-N-(2-chloro-6-methylphenyl)thiazole-5-carboxamide. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.19 (s, 3H), 7.09-7.29 (m, 2H, J=7.5), 7.29-7.43 (d, 1H, J=7.5), 7.61 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 18.18, 120.63, 126.84, 127.90, 128.86, 132.41, 133.63, 138.76, 142.88, 159.45, 172.02.

20 5D 2-(6-Chloro-2-methylpyrimidin-4-ylamino)-N-(2-chloro-6-methylphenyl)thiazole-5-carboxamide



To a stirring solution of compound 5C (5.00 g, 18.67 mmol) and 4,6-dichloro-2-methylpyrimidine (3.65 g 22.4/mmol) in THF (65 mL) was added a 30% wt. solution of sodium *t*-butoxide in THF (21.1 g, 65.36 mmol) slowly with cooling to

keep the temperature at 10-20°C. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 h and cooled to 0-5°C. Hydrochloric acid, 2N (21.5 mL) was added slowly and the mixture stirred 1.75 h at 0-5°C. The solid was collected by vacuum filtration, washed with water (15 mL) and dried to give 6.63 g (86.4 % yield) of compound 5D. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.18-7.34, (m, 2H, J=7.5), 7.34-7.46 (d, 1H, J=7.5), 8.31 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.25 (s, 1H).

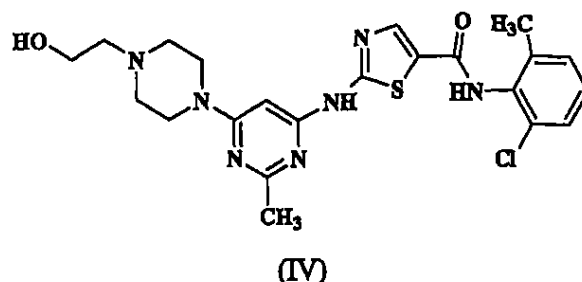
5E. Example 5

To a mixture of compound 5D (4.00 g, 10.14 mmol) and hydroxyethylpiperazine (6.60 g, 50.69 mmol) in n-butanol (40 mL) was added DIPEA (3.53 mL, 20.26 mmol). The slurry was heated at 118°C for 4.5h, then cooled slowly to room temperature. The solid was collected by vacuum filtration, washed with n-butanol (5 mL), and dried. The product (5.11 g) was dissolved in hot 80% EtOH-H₂O (80 mL), and the solution was clarified by filtration. The hot solution was slowly diluted with water (15 mL) and cooled slowly to room temperature. The solid was collected by vacuum filtration, washed with 50% ethanol-water (5 mL) and dried affording 4.27 g (83.2 % yield) of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(3-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide as monohydrate. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.42 (t, 2H, J=6), 2.48 (t, 4H, J=6.3), 3.50 (m, 4H), 3.53 (q, 2H, J=6), 4.45 (t, 1H, J=5.3), 6.04 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, J=7.6), 7.27 (dd, 1H, J=7.6, 1.7), 7.40 (dd, 1H, J=7.6, 1.7), 8.21 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 11.47.

EXAMPLE 6

25 Preparation of.

N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(3-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide



To a slurry of (E)-N-(2-chloro-6-methylphenyl)-3-ethoxyacrylamide **5B** (120 mg, 0.50 mmol) in THF (0.75 ml) and water (0.5 mL) was added NBS (98 mg, 0.55 mmol) at 0°C. The mixture was warmed and stirred at 20-22°C for 3h. To this was added 1-(6-chloro-2-methylpyrimidin-4-yl)thiourea **5A** (100 mg, 0.49 mmol), and the slurry heated and stirred at reflux for 2h. The slurry was cooled to 20-22°C and the solid collected by vacuum filtration giving 140 mg (71% yield) of 2-(6-chloro-2-methylpyrimidin-4-ylamino)-N-(2-chloro-6-methylphenyl)thiazole-5-carboxamide **5D**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.18-7.34 (m, 2H, J=7.5), 7.34-7.46 (d, 1H, J=7.5), 8.31 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.25 (s, 1H).

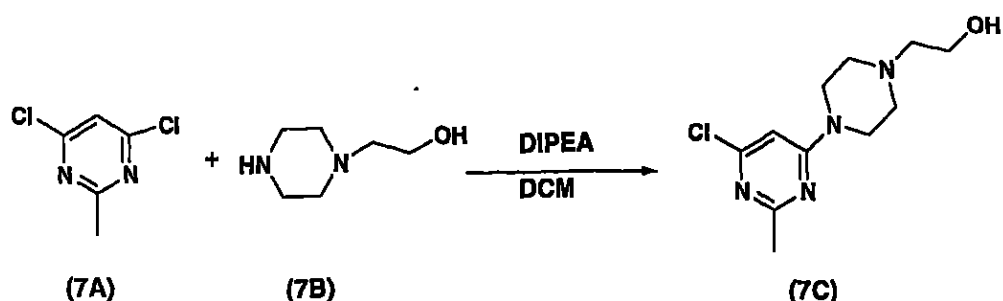
Compound **5D** was elaborated to N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(3-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide, following Step 5E.

EXAMPLE 7

Preparation of:

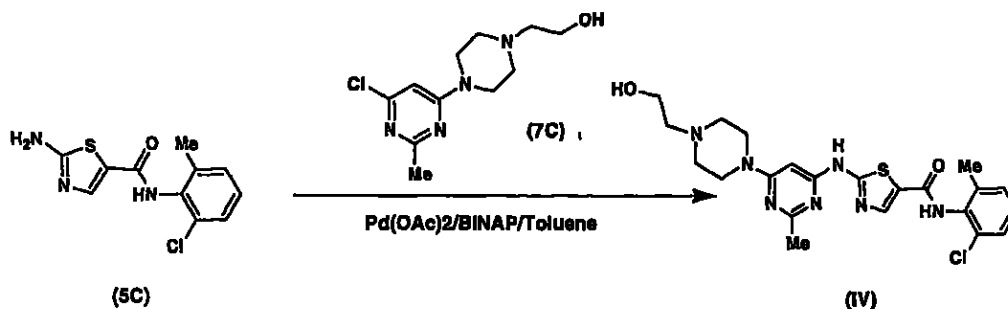
N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(3-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide

7A. 2-[4-(6-Chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethanol



2-Piperazin-1-yl-ethanol (8.2g, 63.1 mmol) was added to a solution of 4,6-dichloro-2-methylpyrimidine (5.2g, 31.9 mmol) in dichloromethane (80 ml) at rt. The mixture was stirred for two hours and triethylamine (0.9 ml) was added. The mixture was stirred at rt for 20h. The resultant solid was filtered. The cake was washed with dichloromethane (20 ml). The filtrate was concentrated to give an oil. This oil was dried under high vacuum for 20h to give a solid. This solid was stirred with heptane (50 ml) at rt for 5h. Filtration gave 7C (8.13g) as a white solid

7B. Example 7



To a 250 ml of round bottom flask were charged compound 5C (1.9g, 7.1 mmol), compound 7C (1.5 g, 5.9 mmol), K_2CO_3 (16g, 115.7 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (52 mg, 0.23 mmol) and BINAP (291 mg, 0.46 mmol). The flask was placed under vacuum and flushed with nitrogen. Toluene was added (60 ml). The suspension was heated to 100-110°C and stirred at this temperature for 20h. After cooling to room temperature, the mixture was applied to a silica gel column. The column was first eluted with EtOAc, and then with 10% of MeOH in EtOAc. Finally, the column was washed with 10% 2M ammonia solution in MeOH/90% EtOAc. The fractions which

60 61

contained the desired product were collected and concentrated to give compound IV as a yellow solid (2.3 g).

5

ANALYTICAL METHODS

Solid State Nuclear Magnetic Resonance (SSNMR)

All solid-state C-13 NMR measurements were made with a Bruker DSX-400, 400
10 MHz NMR spectrometer. High resolution spectra were obtained using high-power
proton decoupling and the TPPM pulse sequence and ramp amplitude cross-
polarization (RAMP-CP) with magic-angle spinning (MAS) at approximately 12 kHz
(A.E. Bennett et al, *J. Chem. Phys.*, 1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu and S.O.
Smith, *J. Magn. Reson. A.*, 1994, 110, 219-227). Approximately 70 mg of sample,
15 packed into a canister-design zirconia rotor was used for each experiment. Chemical
shifts (δ) were referenced to external adamantane with the high frequency resonance
being set to 38.56 ppm (W.L. Earl and D.L. VanderHart, *J. Magn. Reson.*, 1982, 48,
35-54).

20

X-Ray Powder Diffraction

One of ordinary skill in the art will appreciate that an X-ray diffraction pattern
may be obtained with a measurement error that is dependent upon the measurement
25 conditions employed. In particular, it is generally known that intensities in a X-ray
diffraction pattern may fluctuate depending upon measurement conditions employed.
It should be further understood that relative intensities may also vary depending upon
experimental conditions and, accordingly, the exact order of intensity should not be
taken into account. Additionally, a measurement error of diffraction angle for a
30 conventional X-ray diffraction pattern is typically about 5% or less, and such degree
of measurement error should be taken into account as pertaining to the
aforementioned diffraction angles. Consequently, it is to be understood that the

62

crystal forms of the instant invention are not limited to the crystal forms that provide X-ray diffraction patterns completely identical to the X-ray diffraction patterns depicted in the accompanying Figures disclosed herein. Any crystal forms that provide X-ray diffraction patterns substantially identical to those disclosed in the accompanying Figures fall within the scope of the present invention. The ability to ascertain substantial identities of X-ray diffraction patterns is within the purview of one of ordinary skill in the art.

X-Ray powder diffraction data for the crystalline forms of Compound (IV) were obtained using a Bruker GADDS (BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA) (General Area Detector Diffraction System) manual χ platform goniometer. Powder samples were placed in thin walled glass capillaries of 1mm or less in diameter; the capillary was rotated during data collection. The sample-detector distance was 17 cm. The radiation was Cu K α (45kV 111mA, λ = 1.5418 Å) Data were collected for $3 < 2\theta < 35^\circ$ with a sample exposure time of at least 300 seconds.

Single Crystal X-Ray

All single crystal data were collected on a Bruker-Nonius (BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA) Kappa CCD 2000 system using Cu K α radiation (λ = 1.5418 Å) and were corrected only for the Lorentz-polarization factors. Indexing and processing of the measured intensity data were carried out with the HKL2000 software package (Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997) in *Macromolecular Crystallography*, eds. Carter, W.C. Jr & Sweet, R.M. (Academic, NY), Vol. 276, pp.307-326) in the Collect program suite (Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B.V., 1998).

The structures were solved by direct methods and refined on the basis of observed reflections using either the SDP (SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716) Scattering factors, including f' and f'' , in the SDP software were taken from the "International Tables for Crystallography",

63

Kynoch Press, Birmingham, England, 1974; Vol IV, Tables 2.2A and 2.3.1) software package with minor local modifications or the crystallographic package, MAXUS (maXus solution and refinement software suite: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland. maXus: a computer program for the solution
5 and refinement of crystal structures from diffraction data).

The derived atomic parameters (coordinates and temperature factors) were refined through full matrix least-squares. The function minimized in the refinements was $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ R is defined as $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ while $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ where w is an appropriate weighting function based on errors in the observed
10 intensities. Difference maps were examined at all stages of refinement. Hydrogens were introduced in idealized positions with isotropic temperature factors, but no hydrogen parameters were varied.

The derived atomic parameters (coordinates and temperature factors) were refined through full matrix least-squares. The function minimized in the refinements
15 was $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ R is defined as $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ while $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ where w is an appropriate weighting function based on errors in the observed intensities. Difference maps were examined at all stages of refinement. Hydrogens were introduced in idealized positions with isotropic temperature factors, but no hydrogen parameters were varied

20

Differential Scanning Calorimetry

The DSC instrument used to test the crystalline forms was a TA Instruments® model Q1000. The DSC cell/sample chamber was purged with 100 ml/min of ultra-
25 high purity nitrogen gas. The instrument was calibrated with high purity indium. The accuracy of the measured sample temperature with this method is within about +/- 1°C, and the heat of fusion can be measured within a relative error of about +/- 5%. The sample was placed into an open aluminum DSC pan and measured against an empty reference pan. At least 2 mg of sample powder was placed into the bottom of
30 the pan and lightly tapped down to ensure good contact with the pan. The weight of the sample was measured accurately and recorded to a hundredth of a milligram. The

67

64

instrument was programmed to heat at 10°C per minute in the temperature range between 25 and 350°C.

The heat flow, which was normalized by a sample weight, was plotted versus the measured sample temperature. The data were reported in units of watts/gram ("W/g"). The plot was made with the endothermic peaks pointing down. The endothermic melt peak was evaluated for extrapolated onset temperature, peak temperature, and heat of fusion in this analysis.

Thermogravimetric Analysis (TGA)

The TGA instrument used to test the crystalline forms was a TA Instruments® model Q500. Samples of at least 10 milligrams were analyzed at a heating rate of 10°C per minute in the temperature range between 25°C and about 350°C.

EXAMPLE 8

Preparation of:

crystalline monohydrate of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(3-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (IV)

An example of the crystallization procedure to obtain the crystalline monohydrate form is shown here:

Charge 48 g of the compound of formula (IV).

Charge approximately 1056 mL (22 mL/g) of ethyl alcohol, or other suitable alcohol.

Charge approximately 144 mL of water.

Dissolve the suspension by heating to approximately 75 °C.

Optional: Polish filter by transfer the compound of formula (IV) solution at 75 °C through the preheated filter and into the receiver.

Rinse the dissolution reactor and transfer lines with a mixture of 43 mL of ethanol and

5 mL of water.

Heat the contents in the receiver to 75 – 80 °C and maintain 75 – 80 °C to achieve complete dissolution.

Charge approximately 384 mL of water at a rate such that the batch temperature is maintained between 75-80 °C.

Cool to 75 °C, and, optionally, charge monohydrate seed crystals. Seed crystals are not essential to obtaining monohydrate, but provide better control of the crystallization

Cool to 70 °C and maintain 70 °C for ca. 1 h.

Cool from 70 to 5 °C over 2 h, and maintain the temperature between 0 to 5 °C for at least 2 h.

Filter the crystal slurry.

Wash the filter cake with a mixture of 96 mL of ethanol and 96 mL of water.

Dry the material at ≤ 50 °C under reduced pressure until the water content is 3.4 to 4.1% by KF to afford 41 g (85 M%).

Alternately, the monohydrate can be obtained by:

1) An aqueous solution of the acetate salt of compound IV was seeded with monohydrate and heated at 80 °C to give bulk monohydrate.

2) An aqueous solution of the acetate salt of compound IV was seeded with monohydrate. On standing several days at room temperature, bulk monohydrate had formed.

3) An aqueous suspension of compound IV was seeded with monohydrate and heated at 70 °C for 4 hours to give bulk monohydrate. In the absence of seeding, an aqueous slurry of compound IV was unchanged after 82 days at room temperature.

4) A solution of compound IV in a solvent such as NMP or DMA was treated with water until the solution became cloudy and was held at 75-85 °C for several hours. Monohydrate was isolated after cooling and filtering.

66

5)A solution of compound IV in ethanol, butanol, and water was heated. Seeds of monohydrate were added to the hot solution and then cooled. Monohydrate was isolated upon cooling and filtration.

5 One of ordinary skill in the art will appreciate that the monohydrate of the compound of formula (IV) may be represented by the XRPD as shown in Figure 1 or by a representative sampling of peaks as shown in Table 1.

Representative peaks taken from the XRPD of the monohydrate of the compound of formula (IV) are shown in Table 1.

10

Table 1.

	2-Theta	d(Å)	Height
	17.994	4.9257	915
	18.440	4.8075	338
15	19.153	4.6301	644
	19.599	4.5258	361
	21.252	4.1774	148
	24.462	3.6359	250
	25.901	3.4371	133
20	28.052	3.1782	153

The XRPD is also characterized by the following list comprising 2θ values selected from the group consisting of: 4.6± 0.2, 11.2± 0.2, 13.8± 0.2, 15.2± 0.2, 17.9± 0.2, 19.1± 0.2, 19.6± 0.2, 23.2± 0.2, 23.6± 0.2. The XRPD is also characterized by the list of 2θ values selected from the group consisting of: 18.0± 0.2, 18.4± 0.2, 19.2± 0.2, 19.6± 0.2, 21.2± 0.2, 24.5± 0.2, 25.9± 0.2, and 28.0± 0.2.

Single crystal x-ray data was obtained at room temperature (+25°C). The molecular structure was confirmed as a monohydrate form of the compound of Formula (IV).

30 The following unit cell parameters were obtained for the monohydrate of the compound of formula (IV) from the x-ray analysis at 25°C:

$a(\text{\AA}) = 13.8632(7); b(\text{\AA}) = 9.3307(3); c(\text{\AA}) = 38.390(2);$
-60-

$V(\text{\AA}^3)$ 4965.9(4); $Z' = 1$; $V_m = 621$

Space group Pbca

Molecules/unit cell 8

Density (calculated) (g/cm^3) 1.354

- 5 Wherein Z' = number of drug molecules per asymmetric unit. $V_m = V(\text{unit cell}) / (Z$
drug molecules per cell).

Single crystal x-ray data was also obtained at -50°C . The monohydrate form of the compound of Formula (IV) is characterized by unit cell parameters approximately equal to the following:

- 10 Cell dimensions: $a(\text{\AA}) = 13.862(1)$;
 $b(\text{\AA}) = 9.286(1)$,
 $c(\text{\AA}) = 38.143(2)$;

Volume = $4910(1) \text{\AA}^3$

Space group Pbca

- 15 Molecules/unit cell 8

Density (calculated) (g/cm^3) 1.300

wherein the compound is at a temperature of about -50°C .

The simulated XRPD was calculated from the refined atomic parameters at room temperature.

- 20 The monohydrate of the compound of formula (IV) is represented by the DSC as shown in Figure 2. The DSC is characterized by a broad peak between approximately 95°C and 130°C . This peak is broad and variable and corresponds to the loss of one water of hydration as seen in the TGA graph. The DSC also has a characteristic peak at approximately 287°C which corresponds to the melt of the
25 dehydrated form of the compound of formula (IV).

The TGA for the monohydrate of the compound of Formula (IV) is shown in Figure 2 along with the DSC. The TGA shows a 3.48% weight loss from 50°C to 175°C . The weight loss corresponds to a loss of one water of hydration from the compound of Formula (IV).

- 30 The monohydrate may also be prepared by crystallizing from alcoholic solvents, such as methanol, ethanol, propanol, i-propanol, butanol, pentanol, and water.

68

EXAMPLE 9

Preparation of:

crystalline n-butanol solvate of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(3-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide
(IV)

The crystalline butanol solvate of the compound of formula (IV) is prepared by dissolving compound (IV) in 1-butanol at reflux (116-118 °C) at a concentration of approximately 1g/25 mL of solvent. Upon cooling, the butanol solvate crystallizes out of solution. Filter, wash with butanol, and dry.

The following unit cell parameters were obtained from the x-ray analysis for the crystalline butanol solvate, obtained at room temperature:

$a(\text{\AA}) = 22.8102(6)$; $b(\text{\AA}) = 8.4691(3)$; $c(\text{\AA}) = 15.1436(5)$;

$V(\text{\AA}^3) 2910.5(2)$, $Z' = 1$, $V_m = 728$

Space group $P2_1/a$

Molecules/unit cell 4

Density (calculated) (g/cm^3) 1.283

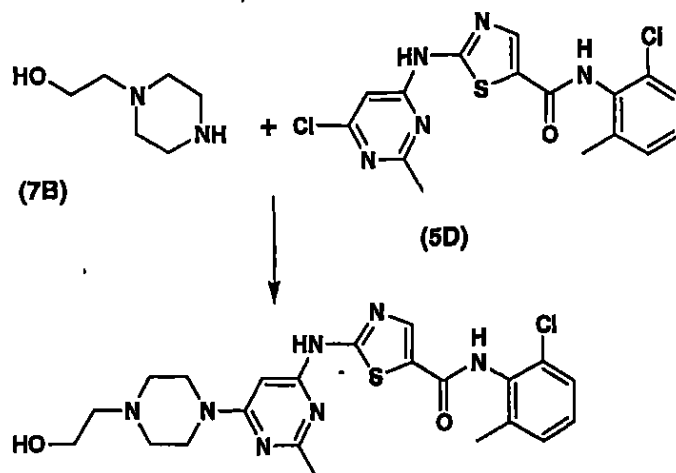
Wherein Z' = number of drug molecules per asymmetric unit. $V_m = V(\text{unit cell}) / (Z'$ drug molecules per cell).

One of ordinary skill in the art will appreciate that the butanol solvate of the compound of formula (IV) may be represented by the XRPD as shown in Figure 3 or by a representative sampling of peaks. Representative peaks for the crystalline butanol solvate are 2 θ values of: 5.9 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 13.0 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , and 24.6 ± 0.2 .

Example 10

Preparation of:

crystalline ethanol solvate of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(3-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide
(IV)



To a 100-mL round bottom flask was charged 4.00 g (10.1 mmol) of 5D (contained 2.3 Area% 5C) 6.60 g (50.7 mmol) of 7B, 80 mL of n-butanol and 2.61 g (20.2 mmol) of DIPEA. The resulting slurry was heated to 120 °C and maintained at 120 °C for 4.5 h whereby HPLC analysis showed 0.19 relative Area% of residual 5D to compound IV. The homogeneous mixture was cooled to 20 °C and left stirring overnight. The resulting crystals were filtered. The wet cake was washed twice with 10-mL portions of n-butanol to afford a white crystalline product. HPLC analysis showed this material to contain 99.7 Area% compound IV and 0.3 Area% 5C.

The resulting wet cake was returned to the 100-mL reactor, and charged with 56 mL (12 mL/g) of 200 proof ethanol. At 80 °C an additional 25 mL of ethanol was added. To this mixture was added 10 mL of water resulting in rapid dissolution. Heat was removed and crystallization was observed at 75 – 77 °C. The crystal slurry was further cooled to 20 °C and filtered. The wet cake was washed once with 10 mL of 1:1 ethanol : water and once with 10 mL of n-heptane. The wet cake contained 1.0% water by KF and 8.10% volatiles by LOD. The material was dried at 60 °C/30 in Hg for 17 h to afford 3.55 g (70 M%) of material containing only 0.19% water by KF, 99.87 Area% by HPLC. The ¹H NMR spectrum, however revealed that the ethanol solvate had been formed.

The following unit cell parameters were obtained from the x-ray analysis for the crystalline ethanol solvate (di-ethanolate), obtained at -40 °C:

$$a(\text{\AA}) = 22.076(1); b(\text{\AA}) = 8.9612(2); c(\text{\AA}) = 16.8764(3);$$

69 70

WO 2005/077945

PCT/US2005/003728

$V(\text{\AA}^3)$ 3031.1(1); $Z' = 1$; $V_m = 758$

Space group $P2_1/a$

Molecules/unit cell 4

Density (calculated) (g/cm^3) 1.271

- 5 Wherein $Z' =$ number of drug molecules per asymmetric unit. $V_m = V(\text{unit cell}) / (Z'$
drug molecules per cell).

One of ordinary skill in the art will appreciate that the ethanol solvate of the compound of formula (IV) may be represented by the XRPD as shown in Figure 4 or by a representative sampling of peaks. Representative peaks for the crystalline
10 ethanol solvate are 2θ values of: 5.8 ± 0.2 , 11.3 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 17.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , and 26.2 ± 0.2 .

Example 11

Preparation of:

- 15 *crystalline N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(3-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (IV) (Neat form N-6)*

To a mixture of compound 5D (175.45 g, 0.445 mol) and hydroxyethylpiperazine (289.67 g, 2.225 mol) in NMP (1168 mL) was added DIPRA
20 (155 mL, 0.89 mol). The suspension was heated at 110°C (solution obtained) for 25 min., then cooled to about 90°C . The resulting hot solution was added dropwise into hot (80°C) water (8010) mL, keeping the temperature at about 80°C . The resulting suspension was stirred 15 min at 80°C then cooled slowly to room temperature. The solid was collected by vacuum filtration, washed with water (2x 1600 mL) and dried
25 in vacuo at $55\text{--}60^\circ\text{C}$ affording 192.45 g (88.7 % yield) of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(3-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.24 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (t, 2H, $J=6$), 2.49 (t, 4H, $J=6.3$), 3.51 (m, 4H), 3.54 (q, 2H, $J=6$), 4.46 (t, 1H, $J=5.3$), 6.05 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, $J=7.6$), 7.28 (dd, 1H, $J=7.6, 1.7$), 7.41
30 (dd, 1H, $J=7.6, 1.7$), 8.23 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 11.48. KF0.84 ; DSC: 285.25°C (onset), 286.28°C (max).

The following unit cell parameters were obtained from the x-ray analysis for the neat crystalline compound IV, obtained at 23°C:

$$a(\text{\AA}) = 22.957(1); b(\text{\AA}) = 8.5830(5); c(\text{\AA}) = 13.803(3);$$

$$V(\text{\AA}^3) = 2521.0(5); Z' = 1; V_m = 630$$

5 Space group $P2_1/a$

Molecules/unit cell 4

Density (calculated) (g/cm^3) 1.286

Wherein Z' = number of drug molecules per asymmetric unit. $V_m = V(\text{unit cell}) / (Z \text{ drug molecules per cell})$.

10 One of ordinary skill in the art will appreciate that the crystalline form of the compound of formula (IV) may be represented by the XRPD as shown in Figure 5 or by a representative sampling of peaks. Representative peaks for the crystalline neat form (N-6) are 2θ values of: 6.8 ± 0.2 , 11.1 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 13.7 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 24.3 ± 0.2 , and 24.8 ± 0.2 .

15

Example 12

Preparation of:

crystalline N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(3-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (IV) (neat form T1H1-7)

20

The title neat form may be prepared by heating the monohydrate form of the compound of formula (IV) above the dehydration temperature.

The following unit cell parameters were obtained from the x-ray analysis for the neat crystalline (T1H1-7) compound IV, obtained at 25°C:

25 $a(\text{\AA}) = 13.4916; b(\text{\AA}) = 9.3992(2); c(\text{\AA}) = 38.817(1);$

$$V(\text{\AA}^3) = 4922.4(3); Z' = 1; V_m = 615$$

Space group $Pbca$

Density (calculated) (g/cm^3) 1.317

Wherein Z' = number of drug molecules per asymmetric unit. $V_m = V(\text{unit cell}) / (Z \text{ drug molecules per cell})$.

30

72 72

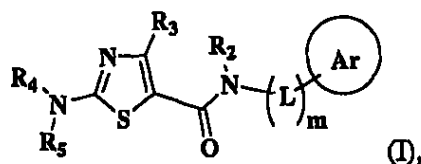
One of ordinary skill in the art will appreciate that the neat crystalline form (T1H1-7) of the compound of formula (IV) may be represented by the XRPD as shown in Figure 6 or by a representative sampling of peaks. Representative peaks for the crystalline neat form (T1H1-7)) are 2θ values of : 8.0 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 11.2 ± 0.2 ,
5 13.3 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 22.0 ± 0.2 .

Obviously, numerous modifications and variations of the present invention are possible in light of the above teachings. It is therefore to be understood that within the scope of the appended claims, the invention may be practiced otherwise than as
10 specifically described herein.

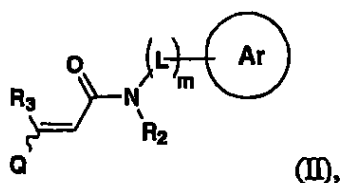
CLAIMS

What we claim is:

1. A process for preparing a compound having the formula (I),

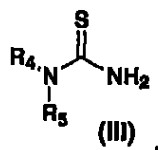


wherein L, Ar, R₂, R₃, R₄, R₅, and m are as defined below, comprising reacting a compound having the formula (II),

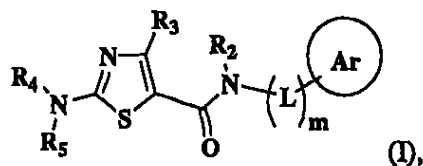


- wherein Q is the group -O-P*, wherein P* is selected so that, when considered together with the oxygen atom to which P* is attached, Q is a leaving group, and Ar, L, R₂, R₃, and m are as defined below,

with a halogenating reagent followed by a thiourea compound having the formula (III),



- wherein, R₄ and R₅ are as defined below, to provide the compound of formula (I),



wherein,

Ar is the same in formulae (I) and (II) and is aryl or heteroaryl;

L is the same in formulae (I) and (II) and is optionally-substituted alkylene;

R_2 is the same in formulae (I) and (II), and is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, and heterocyclo;

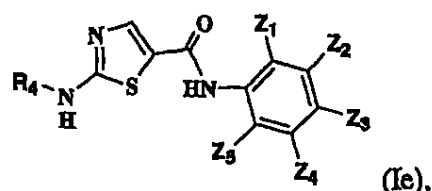
R_3 is the same in formulae (I) and (II), and is selected from hydrogen, halogen, cyano, haloalkyl, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, and heterocyclo;

R_4 is (i) the same in each of formulae (I) and (III), and (ii) is independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, and heterocyclo, or alternatively, R_4 is taken together with R_5 to form heteroaryl or heterocyclo;

R_5 (i) is the same in each of formulae (I) and (III), and (ii) is independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, and heterocyclo, or alternatively, R_5 is taken together with R_4 to form heteroaryl or heterocyclo; and

m is 0 or 1.

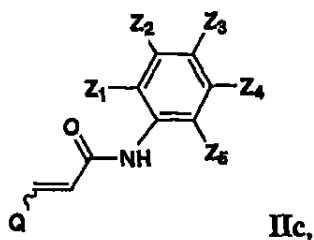
2. The process of claim 1, comprising preparing a compound of the formula (Ie),



wherein Z_1 and Z_5 are selected from hydrogen, alkyl, halogen; hydroxy, and alkoxy;

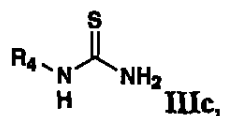
Z_2 , Z_3 and Z_4 are selected from hydrogen, alkyl, halogen; hydroxy, alkoxy, $C(=O)NR_8$, and/or $NR_8C(=O)$, wherein R_8 is alkyl, cycloalkyl, or heteroaryl;

comprising reacting a compound having the formula,

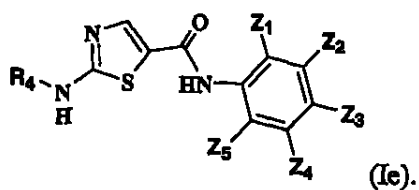


wherein Q is as defined in claim 1, and Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, and Z₅ are as defined above,

with a halogenating reagent followed by a thiourea compound having the
5 formula,

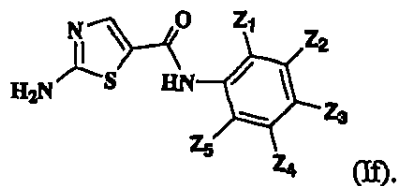


to provide the compound having the formula,

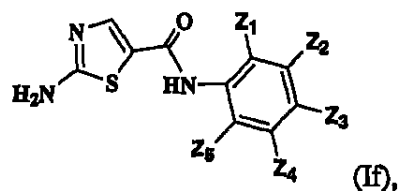


10

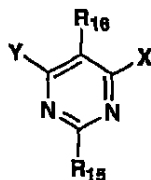
3. The process of claim 2, wherein R₄ is hydrogen, to provide the compound having the formula (If),



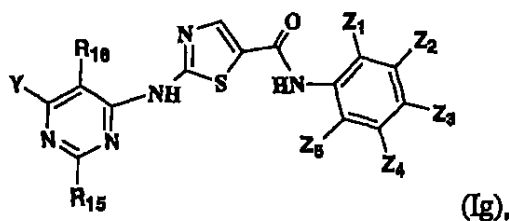
4. The process of claim 3, further comprising:
15 reacting the compound of the formula



with a pyrimidine compound having the formula,

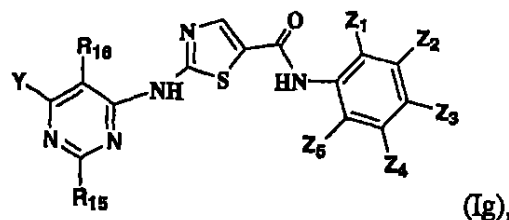


4a, wherein X and Y are leaving groups, and R₁₅ and R₁₆ are independently selected from hydrogen, alkyl and substituted alkyl, to provide a compound having the formula,

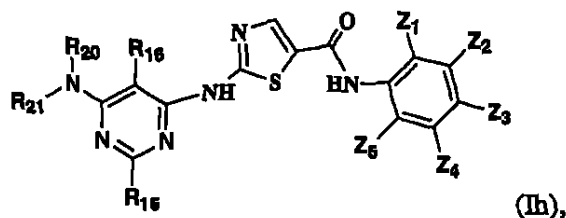


5 wherein Y, R₁₅, R₁₆, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, and Z₅ are as defined in claim 2.

5. The process of claim 4, further comprising reacting the compound having the formula,



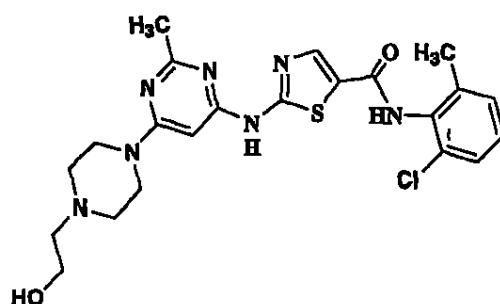
10 with an amine having the formula NHR₂₀R₂₁, wherein R₂₀ and R₂₁ are independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, heterocyclo, aryl, and heteroaryl, or R₂₀ and R₂₁ can be taken together to form a heterocyclo, to provide a compound having the formula (Ih),



15 wherein R₁₅, R₁₆, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, R₂₀ and R₂₁ are as defined above.

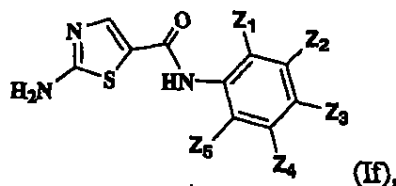
6. The process of claim 5 wherein the amine NHR₂₀R₂₁ is piperazine in turn optionally substituted with hydroxy(alkyl).

7. The process of claim 1, comprising preparing the compound having the formula,

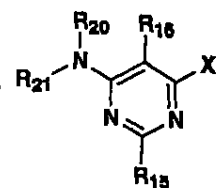


5

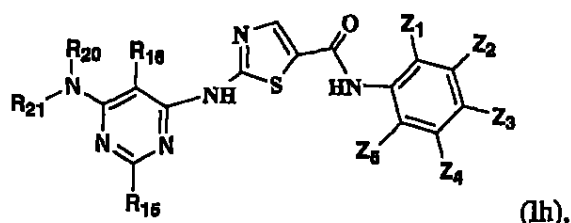
8. The process of claim 3, further comprising:
reacting the compound of the formula (If),



- 10 wherein Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, and Z₅ are as defined in claim 2,
with a pyrimidine compound having the formula,

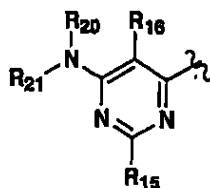


- 15 4b, wherein R₁₅ and R₁₆ are independently selected from
hydrogen, alkyl and substituted alkyl, and R₂₀ and R₂₁ are
independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl,
cycloalkyl, heterocyclo, aryl, and heteroaryl, or R₂₀ and R₂₁ can be
taken together to form a heterocyclo;
to provide a compound having the formula (Ih),

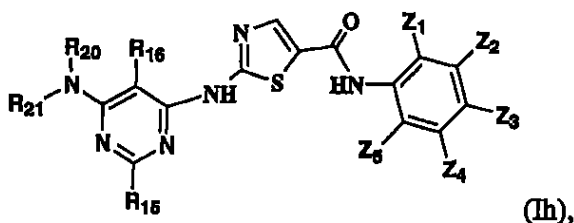


wherein R_{15} , R_{16} , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , R_{20} and R_{21} are as defined above.

9. The process of claim 2, wherein R_4 is a group having the formula,



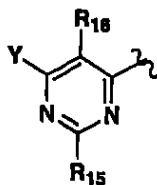
wherein R_{15} and R_{16} are independently selected from hydrogen, alkyl and substituted alkyl, and R_{20} and R_{21} are independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, heterocyclo, aryl, and heteroaryl, or R_{20} and R_{21} can be taken together to form a heterocyclo; whereby said process provides a compound having the formula (Ih),



10

wherein R_{15} , R_{16} , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , R_{20} and R_{21} are as defined above.

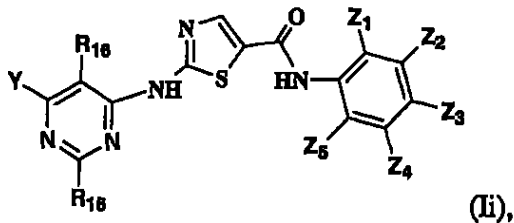
10. The process of claim 2, wherein R_4 is a group having the formula,



15

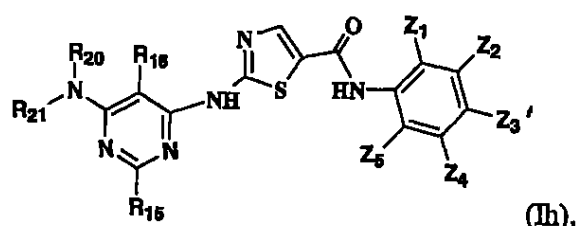
wherein Y is a leaving group and R_{15} and R_{16} are independently selected from hydrogen, alkyl and substituted alkyl,

wherein said process provides a compound having the formula (Ii),



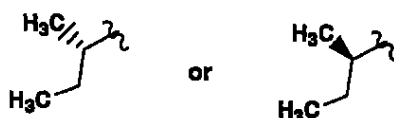
wherein Y, R₁₅, R₁₆, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, and Z₅ are as defined above.

11. The process of claim 10, further comprising reacting said compound of formula (Ii) with an amine having the formula NHR₂₀R₂₁, to provide a compound
5 having the formula (Ih)



wherein R₁₅, R₁₆, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, R₂₀ and R₂₁ are as defined in claim 10.

12. The process of claim 2, wherein R₄ is a group having the formula,

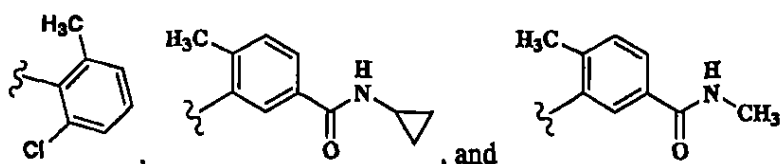


10

13. The process of claim 1, in which Ar is optionally-substituted phenyl.

14. The process of claim 1, in which Ar is selected from,

15



15. The process of claim 1, in which L is optionally-substituted alkylene and m is
1.

20

16. The process of claim 1, in which m is 0.

17. The process of claim 1, in which,

24 80

WO 2005/077945

PCT/US2005/003728

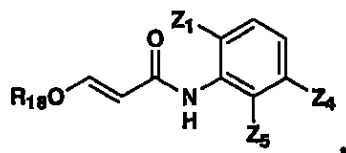
R₂ is hydrogen or lower alkyl;

R₃ is hydrogen or lower alkyl; and

R₅ is hydrogen.

- 5 18. The process of claim 1 in which the halogenating agent is selected from NBS, 1,3-dichloro-5,5-dimethylhydantoin, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, and 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin.

- 10 19. An intermediate useful in preparing compounds useful as kinase inhibitors, having the formula,



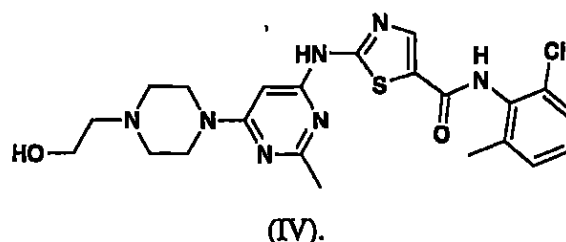
wherein

R₁₈ is C₁₋₄alkyl;

Z₁ and Z₅ are selected from hydrogen, lower alkyl, and halogen; and

- 15 Z₄ is hydrogen, or -C(=O)NR₈, wherein R₈ is alkyl, cycloalkyl, or heteroaryl.

- 20 20. Crystalline monohydrate of the compound of formula (IV)



20

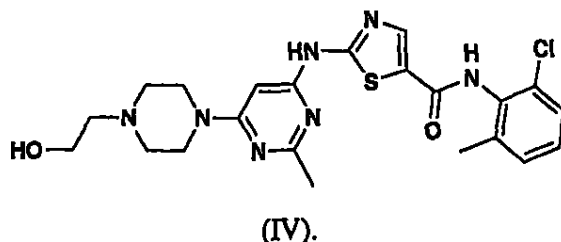
21. The compound of Claim 20, which is characterized by an x-ray powder diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 1.

22. The compound of Claim 20, which is characterized by differential scanning calorimetry thermogram and a thermogravimetric analysis substantially in accordance with that shown in Figure 2.

25

23. The compound of Claim 20, which is characterized by an x-ray powder diffraction pattern ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418\text{\AA}$ at a temperature of about 23°C) comprising four or more 2θ values selected from the group consisting of: 18.0 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 25.9 ± 0.2 , and 28.0 ± 0.2 .
24. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the compound of Claim 20 and a pharmaceutically acceptable carrier.
25. A method for the treatment of cancer which comprises administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Claim 20.
26. The compound of claim 20, characterized by unit cell parameters approximately equal to the following:
- | | |
|---|-------------------------------|
| Cell dimensions: | $a(\text{\AA}) = 13.8632(7);$ |
| | $b(\text{\AA}) = 9.3307(3);$ |
| | $c(\text{\AA}) = 38.390(2);$ |
| Volume = | $4965.9(4) \text{\AA}^3$ |
| Space group | Pbca |
| Molecules/unit cell | 8 |
| Density (calculated) (g/cm^3) | 1.354. |
27. The compound of claim 20, wherein there is one water molecule per molecule of formula (IV).
28. A method of treating oncological disorders which comprises administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Claim 20, wherein the disorders are selected from chronic myelogenous leukemia (CML), gastrointestinal stromal tumor (GIST), small cell lung cancer (SCLC), non-small cell lung cancer (NSCLC), ovarian cancer, melanoma, mastocytosis, germ cell tumors, acute myelogenous leukemia (AML), pediatric sarcomas, breast cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, and prostate cancer.

29. Crystalline butanol solvate of the compound of formula (IV)



(IV).

30. The compound of claim 29, characterized by unit cell parameters approximately equal to the following:

Cell dimensions: $a(\text{\AA}) = 22.8102(6)$;
 $b(\text{\AA}) = 8.4691(3)$;
 $c(\text{\AA}) = 15.1436(5)$;

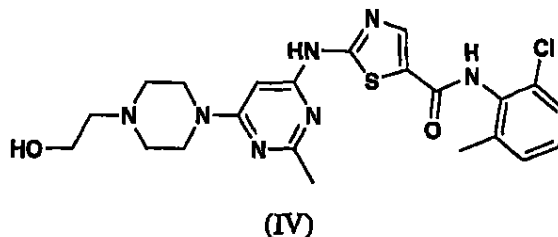
Volume = $2910.5(2) \text{\AA}^3$

Space group $P2_1/a$

Molecules/unit cell: 4

Density (calculated) (g/cm^3): 1.283.

31 A process for preparing crystalline monohydrate of the compound of formula (IV)



(IV)

comprising heating and dissolving the compound of formula (IV) in an ethanol/water mixture and crystallizing the monohydrate from the ethanol/water mixture as it cools.

32. The process of claim 31, wherein the butanol solvate of the compound of formula (IV) is dissolved in the ethanol/water mixture.

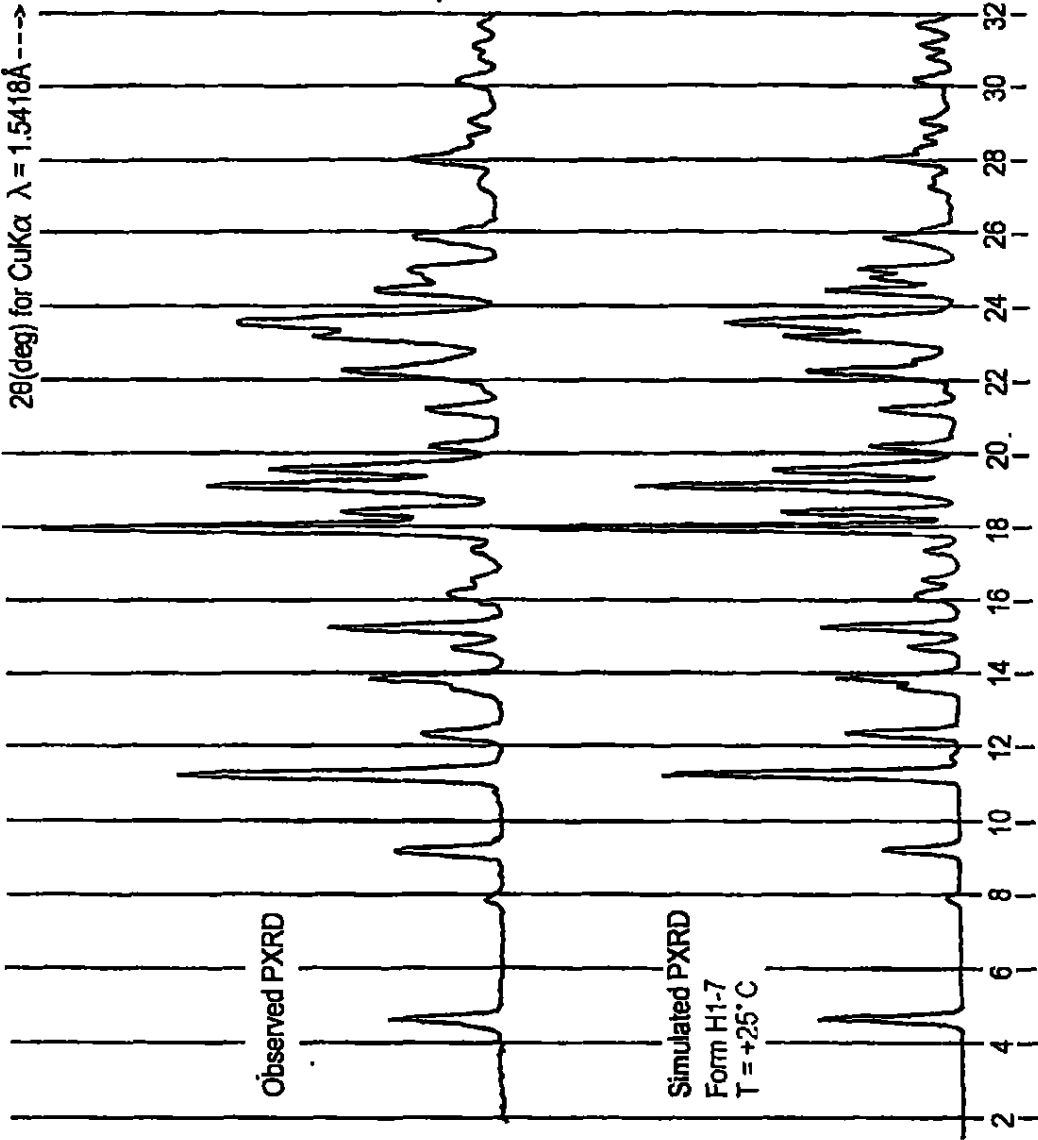


FIG. 1

84

WO 2005/077945

2/6

PCT/US2005/003728

3

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

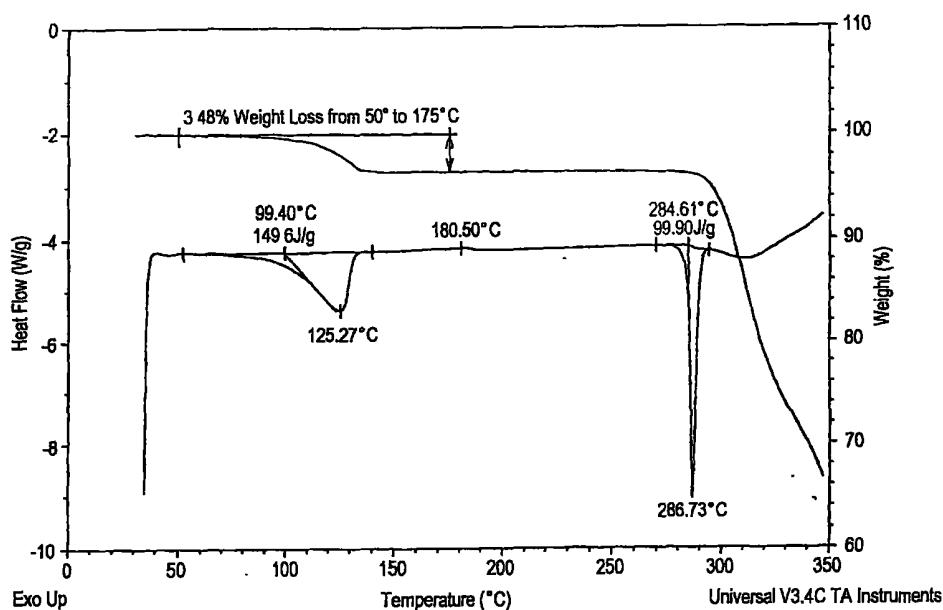


FIG. 2

85

WO 2005/07945

3/6

PCT/US2005/003728

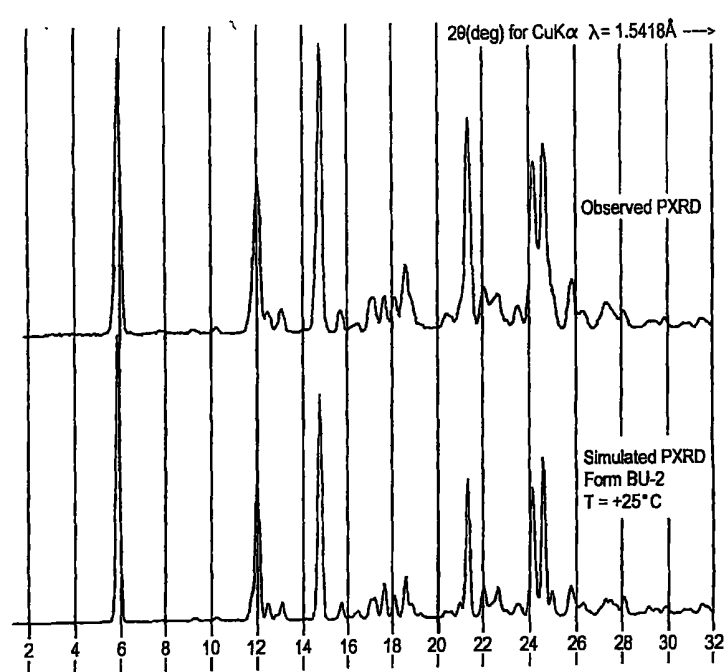


FIG. 3

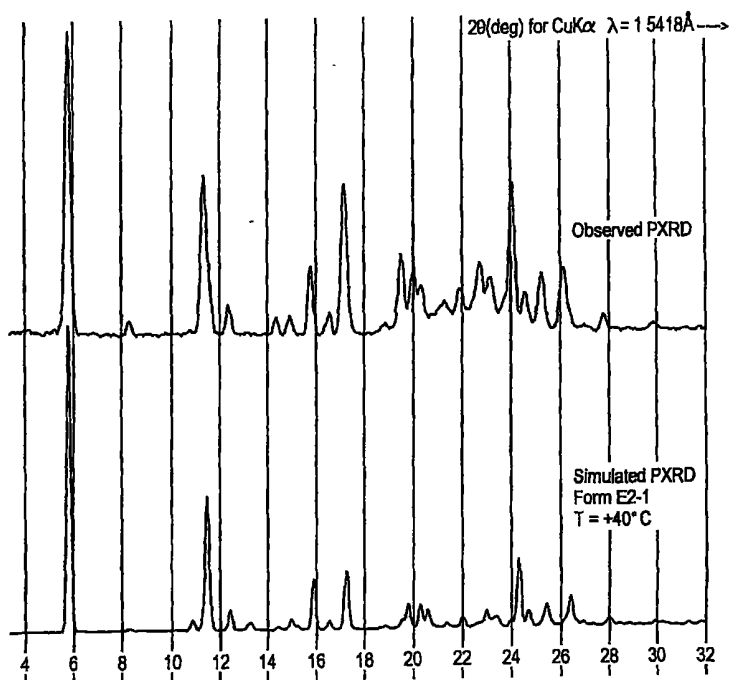


FIG. 4

26

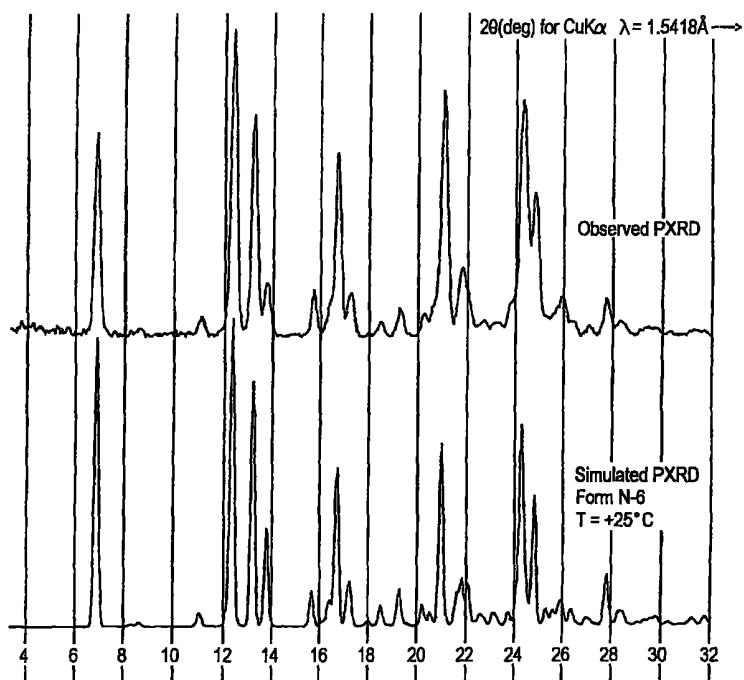


FIG. 5

57

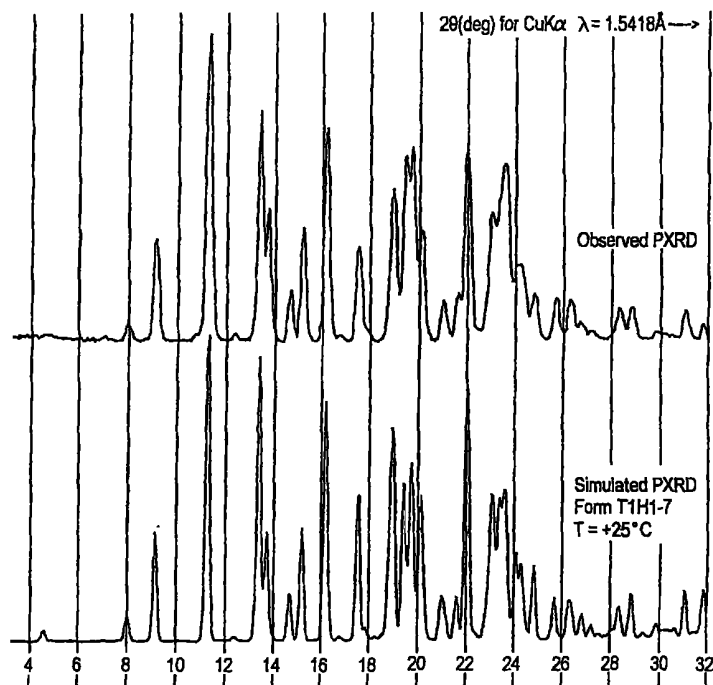


FIG. 6

(19)Organizacion Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

PCT

(10) Número de publicación internacional:
WO 2005/077945 A3

(43) Fecha de publicación internacional
25 Agosto 2005 (25.08..05)

(51) Clasificación de patente internacional:

417/12, A61P 31/04, 31/12, (C07D 417/12, 277/00, 241 00 239:00)

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/US2005/003728

(22) Fecha de presentación internacional:

4 Febrero 2005 (04.02 2005)

(25) Lenguaje de presentación:

Inglés

(26) Lenguaje de publicación:

Inglés

(30) Datos de prioridad.

60/542,490 6 Febrero 2004 (06.02 .2004)

60/624,937 4 Noviembre 2004 (04.11. 2004)

(81) Estados designados (Nacional):

AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BR,BG,BY,BZ,CA,CH,CN,C
O,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,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,NO,NZ,PH,PL,P
T,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TN,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,
VN,YU,ZA,ZM,ZW

(84) Estados designados (Regional). Patente ARIPO

(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW) Patente

Euroasiatica (AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM) Patente

EU Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

EU LU, MC, NL, PT, SE, TR) Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,

CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Solicitante (para todos los paises designados excepto EU):

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [EU/EU]; Route 206 and

Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US)

Publicada

Con el reporte de busqueda internacional

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para EU solamente): CHEN, Bang-Chi

[US/US], 28 Maion Dr, Plainsboro, NJ 08536 (US). DROGHINI,

Roberto [CA/CA]; 39 Galilee, Candiac, Quebec J5R 3T5 (CA).

LAJEUNESSE, Jean [CA/CA]; 178 Mermoz, Candiac, Quebec J5R

4T2 (CA) DIMARCO, John, D. [EU/EU]; 16 Neal Drive, East

Brunswick, NJ 08816 (US) GALELLA, Michael [EU/EU]; 54

Chipper Drive, Kendall Park, NJ 08824 (US). CHIDAMBARAM,

Ramakrishnan [EU/EU]; 56 Stanford Road East, Pennington, NJ 08534

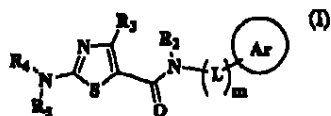
(US)

(74) Agente: VANATTEN, Mary, K. et al.; Bristol-Myers Squibb

Company, P O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones Referirse a
"Guía de Notas para códigos y abreviaciones" que aparece al
inicio de cada tema regular en la Gaceta PCT

(54) Título. PROCESO PARA PREPARAR CARBOXAMIDAS 2-AMINOTIAZOL-5-AROMÁTICAS COMO INHIBIDORES DE LA CINASA



(57) Extracto: La invención se refiere al proceso para preparar compuestos que tienen la fórmula (I) y formas cristalinas del mismo, en donde Ar es arilo o heteroarilo, L es un enlazador alquileo opcional, R₂, R₃, R₄ y R₅, son como se definen en la presente especificación, los compuesto son útiles como inhibidores de la cinasa, en particular, inhibidores de proteína tirosina cinasa y cinasa p38.

C/C

90

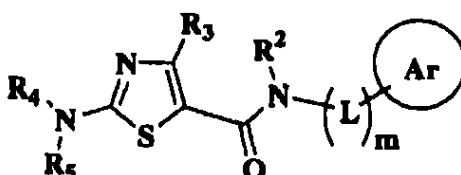
PROCESO PARA PREPARAR CARBOXAMIDAS 2-AMINOTIAZOL-5-AROMÁTICAS
COMO INHIBIDORES DE LA CINASA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a procesos para preparar carboxamidas 2-aminotiazol-5-aromáticas que son útiles como inhibidores de la cinasa, tal como inhibidores de la proteína tirosina cinasa y cinasa p38, intermediarios y formas cristalinas de los mismos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las amidas aminotiazol-aromáticas de la fórmula I



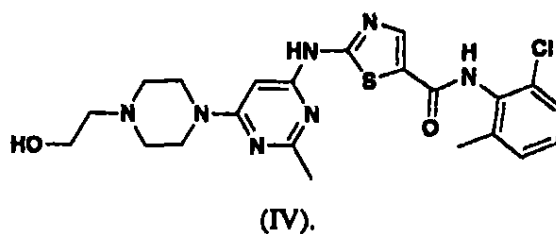
15

en donde Ar es arilo o heteroarilo, L es un enlazador de alquileo opcional, y R₂, R₃, R₄, y R₅, son como se definen en la especificación en la presente, son útiles como inhibidores de la cinasa, en particular, inhibidores de la proteína
20 tirosina cinasa y cinasa p38. Se espera que sean útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la proteína tirosina cinasa tales como trastornos inmunológicos y oncológicos [ver, Patente E.U.A. No. 6,596,746 (la patente 746), cedida al presente cesionario e incorporada en la presente para
25 referencia], y condiciones asociadas con la cinasa p38 tales

como condiciones inflamatorias e inmunes, como se describen en la solicitud de patente E.U.A. No. de serie 10/773,790 presentada el 6 de Febrero del 2004, que reivindica prioridad de la solicitud provisional E.U.A No. de serie 60/445,410, 5 presentada el 6 de Febrero del 2003 (de aquí en adelante la solicitud '410), ambas de las cuales también se ceden al presente cesionario e incorporan en la presente para referencia.

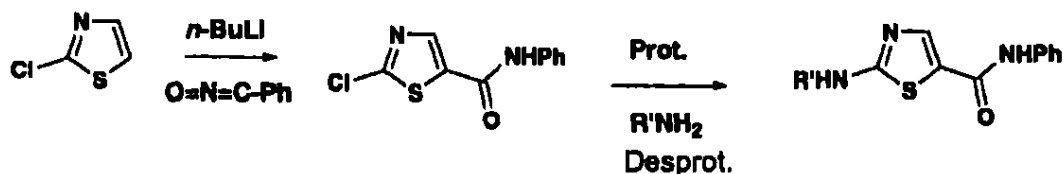
El compuesto de la fórmula (IV), 'N-(2-Cloro-6- 10 metilfenil) -2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida, es un inhibidor de SRC/ABL y es útil en el tratamiento de enfermedades oncológicas.

15



Otros enfoques para preparar las 2-aminotiazol-5-carboxamidas se describen en la patente '746 y en la solicitud 20 '410. La patente '746 describe un proceso que involucra el tratamiento de clorotiazol con n-BuLi seguido por la reacción con isocianatos de fenilo para dar clorotiazol-benzamidas, que además se elaboran para productos finales de aminotiazol-benzamida después de la protección, sustitución amino a cloro 25 y desprotección, por ejemplo,

CH 92



La solicitud 410 describe un proceso de etapas múltiples
5 que involucra primero, convertir los ésteres de metilo o etilo
del ácido aminotiazol carboxílico no substituidos por N a
ésteres del ácido bromotiazol carboxílico por medio de
diazotización con nitrito de tert-butilo y el tratamiento
posterior con CuBr_2 , por ejemplo,

10

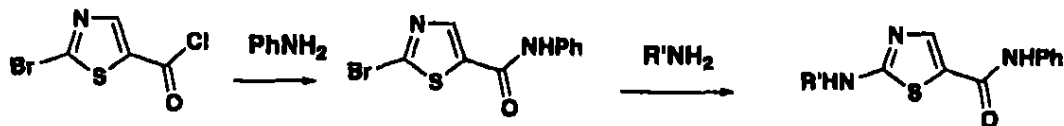


luego, hidrolizar los ésteres de bromotiazol resultantes a los
ácidos carboxílicos correspondientes y convertir los ácidos a
15 los cloruros de acilo correspondientes, por ejemplo,



luego finalmente, acoplar los cloruros de acilo con anilinas
20 para proporcionar los intermediarios de bromotiazol-benzamida
que se elaboran además para productos finales de aminotiazol-
benzamida, por ejemplo,

25



92 93

Otros enfoques para hacer las 2-aminotiazol-5-carboxamidas incluyen el acoplamiento de ácidos 2-aminotiazol-5-carboxílicos con aminas usando varias condiciones de acoplamiento tal como DCC [Roberts et al, J. Med. Chem. 5 (1972), 75, en p. 1310], y DPPA [Marsham et al., J. Med. Chem. (1991). 34, en p. 1594)].

Los métodos anteriores presentan desventajas con respecto a la producción de productos colaterales, el uso de reactivos de acoplamiento caros, menos rendimientos deseables, y la 10 necesidad de múltiples etapas de reacción para realizar los compuestos de 2-aminotiazol-5-carboxamidas. Se desean nuevos y eficientes procesos para preparar 2-aminotiazol-5-carboxamidas.

La reacción de las N,N-dimetil-N'-(aminotiocarbonil)-formamidinas con α -halocetonas y ésteres para dar 5-carbonil-2- 15 aminotiazoles se han reportado. Ver Lin, Y. et al, J. Heterocycl. Chem. (1979), 16, en 1377; Hartmann, H. et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. (2000), 7, en 4316; Noack, A. et al; Tetrahedron (2002), 58, en 2137; Noack, A.; et al., Angew. Chem. (2001), 113, en 3097; y Kantlehner, W. et al., J. Prakt. 20 Chem./Chem.-Ztg. (1996), 338, en 403. La reacción de β -etoxi acrilatos y tioureas para preparar 2-aminotiazol-5-carboxilatos también se ha reportado. Ver Zhao, R., et al., Tetrahedron Lett. (2001), 42, en 2101. Sin embargo, la bromación electrofílica de acrilanilida y crotonanilida se conoce que 25 experimenta tanto la bromación aromática y la adición de los

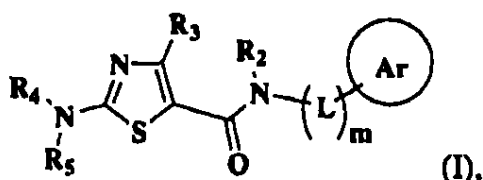
ST

94

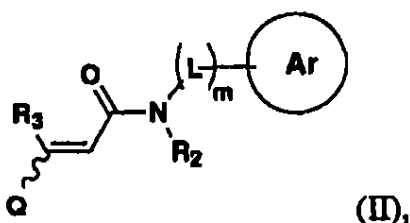
enlaces dobles carbono-carbono α,β -insaturados. Ver Autenrieth, Chem. Ber. (1905), 38, en 2550; Eremeev et al., Chem. Heterocycl. Compd. Engl. Transl. (1984), 20, en 1102.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

5 Esta invención se refiere al proceso para la preparación de amidas 2-aminotiazol-5-aromáticas que tienen la fórmula (I),



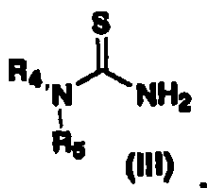
10 en donde L, Ar, R₂, R₃, R₄, R₅, y m son como se definen abajo, que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (II),



15

en donde Q es el grupo -O-P*, en donde P* se selecciona de manera que, cuando se considera junto con el átomo de oxígeno al cual P* se enlaza, Q es un grupo saliente, y Ar, L, R₂, R₃, y m son como se definen a continuación, con un reactivo

20 halogenante en la presencia de agua seguido por un compuesto de tiourea que tiene la fórmula (III),

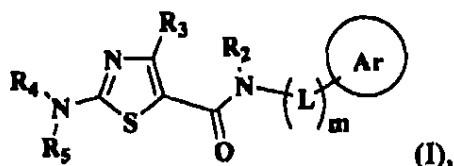


25 en donde, R₄ y R₅, son como se definen a continuación,

At

95

para proporcionar el compuesto de la fórmula (I),



5 en donde,

Ar es el mismo en las fórmulas (I) y (II) y es arilo o heteroarilo;

L es el mismo en las fórmulas (I) y (II) y es alquilenlo opcionalmente substituido;

10 R₂ es el mismo en las fórmulas (I) y (II), y se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclo;

15 R₃ es el mismo en las fórmulas (I) y (II), y se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo, alquilo, alquilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclo;

20 R₄ es (i) el mismo en cada una de las fórmulas (I) y (III), y (ii) es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclo, o alternativamente, R₄ se toma junto con R₅ para formar heteroarilo o heterociclo;

25 R₅ es (i) el mismo en cada una de las fórmulas (I) y (III), y (ii) es independientemente seleccionado de hidrógeno,

95 96

alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclo, o alternativamente, R_5 se toma junto con R_4 para formar heteroarilo o heterociclo; y

5 m es 0 ó 1.

Los solicitantes han descubierto sorprendentemente el proceso para convertir las amidas β -(P*)oxi acrílo aromáticas y tioureas a derivados de 2-aminotiazol, en donde las amidas aromáticas no se someten a halogenación. Las amidas aromáticas de aminotiazol, particularmente 2-aminotiazol-5-benzamidas, de esta manera pueden prepararse eficientemente con este proceso en un alto rendimiento.

En otro aspecto, la presente invención se dirige para formas cristalinas del compuesto de la fórmula (IV).

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La invención se ilustra por referencia los dibujos acompañantes descritos a continuación.

La Figura 1 muestra patrones simulados (fondo) (calculados de las coordenadas atómicas generadas a temperatura ambiente) y experimentales (superior) pXRD para monohidrato cristalino del compuesto de la fórmula (IV).

La Figura 2 muestra un DSC y TGA de la forma cristalina de monohidrato del compuesto de la fórmula (IV).

La Figura 3 muestra patrones simulados (fondo) (de parámetros atómicos refinados a temperatura ambiente) y

97

experimentales (superior) pXRD para solvato de butanol cristalino del compuesto de la fórmula (IV).

La Figura 4 muestra patrones simulados (fondo) (de parámetros atómicos refinados a -40°C) y experimentales (superior) pXRD para solvato de etanol cristalino para el compuesto de la fórmula (IV).

La Figura 5 muestra patrones simulados (fondo) (de parámetros atómicos refinados a temperatura ambiente) y experimentales (superior) pXRD para la forma pura cristalina (N-6) del compuesto de la fórmula (IV).

La Figura 6 muestra patrones simulados (fondo) (de parámetros atómicos refinados a temperatura ambiente) y experimentales (superior) pXRD para la forma pura cristalina (T1H1-7) del compuesto de la fórmula (IV).

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Abreviaturas

Para facilidad de referencia, las siguientes abreviaturas pueden usarse en la presente:

- Ph=fenilo
 - 20 Bz=bencilo
 - t-Bu=butilo terciario
 - Me=metilo
 - Et=etilo
 - Pr=propilo
 - 25 Iso-P=isopropilo
-

97
98

- MeOH=metanol
- EtOH=etanol
- EtOAc=acetato de etilo
- Boc=tert-butiloxicarbonilo
- 5 CBZ=carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo
- DMF=dimetil formamida
- DMF-DMA=N,N-dimetilformamida dimetil acetal
- DMSO=dimetil sulfóxido
- DPPA=difenilfosforil azida
- 10 DPPF=1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
- HATU = hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il
- N,N,N',N'-tetrametiluronio
- LDA=litio di-isopropil amida
- TEA=triethylamina
- 15 TFA=ácido trifluoroacético
- THF=tetrahidrofurano
- KOH=hidróxido de potasio
- K₂CO₃=carbonato de potasio
- POCl₃=oxicloruro de fósforo
- 20 EDC o EDCI=3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida
- DIPEA=diisopropiletilamina
- HOBT=hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
- NBS=N-bromosuccinamida
- NMP=N-metil-2-pirrolidinona
- 25 NaH=hidruro de sodio
-

af 99

- NaOH=hidróxido de sodio
- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ =tiosulfato de sodio
- Pd=paladio
- Pd-C o Pd/C=paladio en carbono
- 5 Min.=minuto(s)
- L=litro
- mL=mililitro
- μL =microlitro
- g=gramo(s)
- 10 mg=miligramo(s)
- mol=moles
- mmol=milimol(es)
- meq=miliequivalente
- TA o ta=temperatura ambiente
- 15 RBF=matraz de fondo redondo
- t. ret.=tiempo de retención CLAR (minutos)
- sat o sat'd=saturado
- ac.= acuoso
- CCD=cromatografía de capa delgada
- 20 CLAR=cromatografía líquida de alta resolución
- CL/EM=cromatografía líquida de alta
resolución/espectrometría de masa
- EM=espectrometría de masa
- RMN=resonancia magnética nuclear
- 25 pf=punto de fusión
-

CAF
100

Definiciones

Las siguientes son definiciones de términos usados en esta especificación y reivindicaciones anexas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en la presente aplica a tal grupo o término a través de la especificación y
5 reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, salvo que se, indique de otra manera.

El término "alquilo" como se usa en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos de
10 cadena recta o ramificada, que contienen 1 hasta 20 carbonos, 1 a 10 carbonos, ó 1 a 8 carbonos, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los
15 diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, y similares. Los grupos alquilo inferior, esto es, grupos alquilo de 1 hasta 4 átomos de carbono.

El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más substituyentes (por ejemplo 1
20 hasta 4 substituyentes, ó 1 hasta 2 substituyentes) en cualquier punto disponible de enlace. Los substituyentes ejemplares pueden ser seleccionados de uno o más (ó 1 hasta 3) de los siguientes grupos:

(i) halógeno (por ejemplo, un substituyente halo sencillo
25 o substituyente halo múltiple forman, en el último caso, grupos

10/

tales como un grupo perfluoroalquilo o un grupo alquilo que porta Cl_3 o CF_3), haloalcoxi, ciano, nitro, oxo ($=\text{O}$), $-\text{OR}_a$, $-\text{SR}_a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Re}$, $-\text{S}(=\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(=\text{O})_2-\text{Re}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $-\text{U}_1-\text{NR}_b\text{R}_c$, $-\text{U}_1-\text{N}(\text{R}_d)-\text{U}_2-\text{NR}_b\text{R}_c$, $-\text{U}_1-\text{NR}_d-\text{U}_2-\text{R}_b$, $-\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{Re}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $-\text{R}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $-\text{U}_1$ -arilo, $-\text{U}_1$ -heteroarilo, $-\text{U}_1$ -cicloalquilo, $-\text{U}_1$ -heterociclo, $-\text{U}_1$ -arileno- R_e , $-\text{U}_1$ -heteroarileno- R_e , $-\text{U}_1$ -cicloalquileno- R_e , y/o $-\text{U}_1$ -heterocicleno- R_e ,

en donde, en el grupo (i),

(ii) $-\text{U}_1-$ y $-\text{U}_2-$ son cada uno independientemente un enlace sencillo, $-\text{U}_3-\text{S}(\text{O})_t-\text{U}^4-$, $-\text{U}^3-\text{C}(\text{O})-\text{U}^4-$, $-\text{U}^3-\text{C}(\text{S})-\text{U}^4-$, $-\text{U}^3-\text{O}-\text{U}^4-$, $-\text{U}^3-\text{S}-\text{U}^4-$, $-\text{U}^3-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{U}^4-$, $-\text{U}^3-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{U}^4-$, ó $-\text{U}^3-\text{C}(=\text{NR}_g)-\text{U}^4-$;

en donde,

(iii) U^3 y U^4 son cada uno independientemente un enlace sencillo, alquileno, alquenileno, o alquinileno; en donde, en grupo (i),

(iv) R_a , R_b , R_c , R_d , y R_e son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, o heteroarilo, cada uno de los cuales es substituido o no substituido con uno hasta cuatro grupos R_f , excepto que R_e no es hidrógeno; o R_b y R_e pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado de 3 hasta 8 miembros junto con los átomos a los cuales se enlazan, cuyo anillo es substituido o no substituido con uno hasta cuatro grupos enlistados a continuación por R_f ; o R_b y R_c junto con el

102

átomo de carbono al cual se enlazan pueden combinarse para formar un grupo $-N=CR_gR_h$ donde R_g y R_h son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo substituido con un grupo R_f ; y

5 en donde,

(v) R_f cada que se presenta se selecciona independientemente de alquilo, halógeno, ciano, hidroxil, $-O(\text{alquilo})$, SH , $-S(\text{alquilo})$, amino, alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, o un alquilo inferior substituido con uno hasta
10 dos de halógeno, ciano, hidroxil, $-O(\text{alquilo})$, SH , $-S(\text{alquilo})$, amino, alquilamino, haloalquilo, y/o haloalcoxi, y

en donde,

(vi) t es 0, 1 ó 2.

El término "alquenilo" como se usa en la presente por sí
15 mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena recta o ramificada de 2 hasta 20 carbonos, alternativamente 2 hasta 12 carbonos, y/o 1 hasta 8 carbonos en la cadena normal, que incluye uno hasta seis enlaces dobles en la cadena normal, tal como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo,
20 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares. Un alquenilo substituido se refiere a un alquenilo que tiene uno o más substituyentes (por
25 ejemplo, 1 hasta 3 substituyentes, ó 1 hasta 2

~~102~~
103

substituyentes), seleccionados de aquellos definidos arriba por el alquilo substituido.

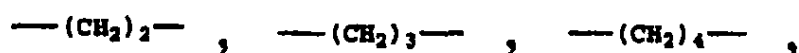
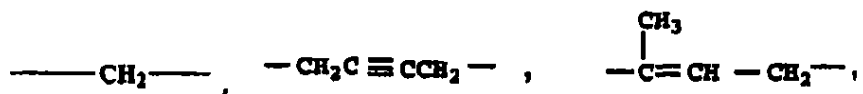
El término "alquinilo" como se usa en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos
5 hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tienen 2 hasta 12 átomos de carbono, 2 hasta 4 átomos de carbono, y al menos un enlace triple carbono a carbono, tal como etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo,
10 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares. Un alquinilo substituido se refiere a un alquinilo que tiene uno o más substituyentes (por ejemplo, 1 hasta 4 substituyentes, o 1 hasta 2 substituyentes), seleccionados de aquellos definidos arriba por alquilo substituido.

15 Cuando el término "alquilo" se usa como un sufijo con otro grupo, tal como en (aril)alquilo o arilalquilo, esta conjunción es un medio para referirse a un grupo alquilo substituido en donde al menos uno de los substituyentes es el grupo nombrado específicamente en la conjunción. Por ejemplo,
20 (aril)alquilo se refiere a un grupo alquilo substituido como se define arriba en donde al menos uno de los substituyentes alquilo es un arilo, tal como bencilo. Sin embargo, en los grupos designados -O(alquilo) y -S(alquilo), se debe entender que los puntos de enlace en este caso son los átomos de
25 oxígeno y azufre, respectivamente.

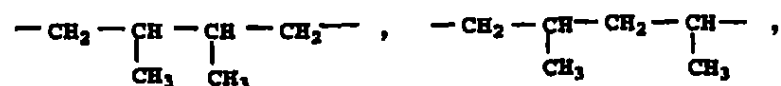
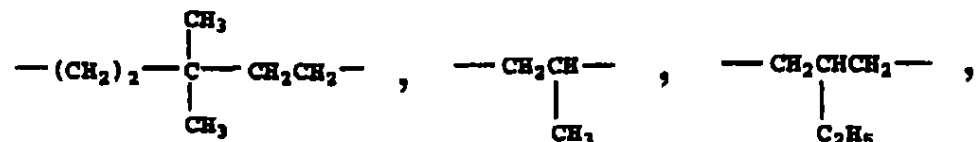
107
104

Donde los grupos alquilo como se definen son divalentes, esto es, con dos enlaces sencillos para enlazarse a otros dos grupos, se denominan grupos "alquilenos". Similarmente, donde los grupos alquenilo como se definen arriba y los grupos alquinilo como se definen arriba, respectivamente, son radicales divalentes que tienen enlaces sencillos para colocarse a otros dos grupos, se denominan "grupos alquenileno" y "grupos alquinileno" respectivamente. Los ejemplos de los grupos alquilenos, alquenilenos y alquinilenos incluyen:

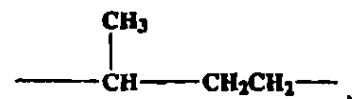
10



15



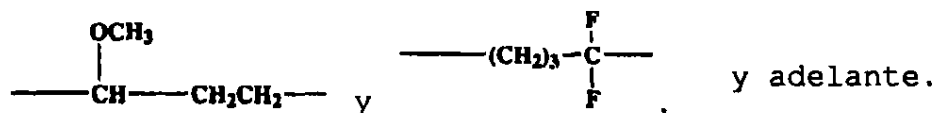
20



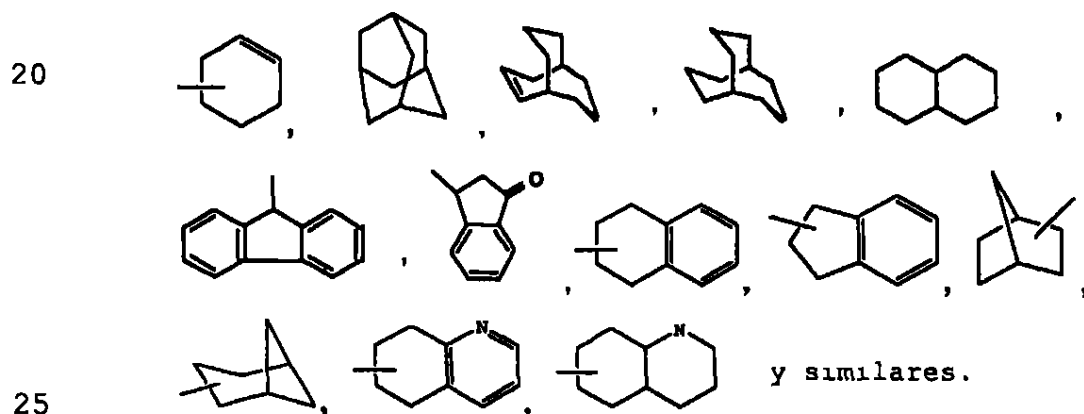
y similares. Los grupos alquilenos pueden ser opcionalmente substituidos independientemente de manera que permite la valencia con uno o más grupos como se definen por los grupos alquilo substituidos. Así, por ejemplo, un grupo alquilenos

~~104~~
105

substituido puede incluir



El término "cicloalquilo" como se usa en la presente por
5 sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos
hidrocarburo cíclicos saturados y parcialmente insaturados
opcionalmente substituidos (que contienen 1 ó 2 enlaces
dobles) que contienen 1 hasta 3 anillos, que incluyen alquilo
monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, que
10 contiene un total de 3 hasta 20 carbonos que forman los
anillos, ó 3 hasta 7 carbonos, que forman el anillo. Los
anillos adicionales de cicloalquilos de anillo múltiple pueden
ser ya sea fusionados, puentes y/o unidos a través de una o
más uniones espiro. Los grupos cicloalquilo incluyen
15 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
cicloheptilo, ciclooutilo, ciclodecilo, ciclododecilo,
ciclopentenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo,
ciclohexadienilo, cicloheptadienilo,



105
106

Cada una de las referencias para un cicloalquilo se pretende que incluya grupos cicloalquilo tanto sustituidos y no sustituidos como se define inmediatamente a continuación, a menos que la referencia se haga para una selección en particular de sustituyentes hechos para el cicloalquilo (por ejemplo, en donde cicloalquilo es sustituido con uno o más grupos R_f). Cuando no se recita una selección particular, los sustituyentes opcionales para los grupos cicloalquilo pueden ser seleccionados de los siguientes:

10 (i) halógeno (por ejemplo, un sustituyente halo sencillo o sustituyente halo múltiple que forman, en el último caso, grupos tales como un grupo perfluoroalquilo o un grupo alquilo que portan Cl_3 o CF_3), haloalcoxi, ciano, nitro, oxo(=O), $-OR_a$, $-SR_a$, $-S(=O)R_e$, $-S(=O)_2R_e$, $-S(=O)_3H$, $-P(=O)_2-R_e$, $-S(=O)_2OR_e$, $-P(=O)_2OR_e$, $-U_1-NR_bR_c$, $-U_1-N(R_d)-U_2-NR_bR_c$, $-U_1-NR_d-U_2-R_b$, $-NR_bP(=O)_2R_e$, $-P(=O)_2NR_bR_c$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-OC(=O)R_a$, $-NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $-R_bP(=O)_2R_e$, y/o $-U_1-R_e$, y/o

(ii) $-U_1$ -alquilo, $-U_1$ -alquenilo, o $-U_1$ -alquinilo en donde el alquilo, alquenilo, y alquinilo son sustituidos con uno o más (ó 1 hasta 3) grupos recitados en (i),

en donde, en los grupos (i) y (ii),

(iii) $-U_1$ - y $-U_2$ - son cada uno independientemente un enlace sencillo, $-U^3-S(O)t-U^4$ -, $-U^3-C(O)-U^4$ -, $-U^3-C(S)-U^4$ -, $-U^3-O-U^4$ -, $-U^3-S-U^4$ -, $-U^3-O-C(O)-U^4$ -, $-U^3-C(O)-O-U^4$ -, o $-U^3-C(=NR_g)-U^4$;

25 en donde, en el grupo (iii),

106
107

(iv) U^3 y U^4 son cada uno independientemente un enlace sencillo, alquileo, alqueno, o alquino; en donde,

(v) R_a , R_b , R_c , R_d , y R_e son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclo, o heteroarilo, cada una de los cuales está substituido o no substituido con uno o más grupos R_f , excepto que R_e no es hidrógeno; o R_b y R_c pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado de 3 hasta 8 miembros junto con los átomos los cuales se enlazan, cuyo anillo está substituido o no substituido con uno o más grupos enlistados a continuación por R_f , o R_b y R_e junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan pueden combinarse para formar un grupo $-N=C R_g R_h$, donde R_g y R_h son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo substituido con un grupo R_f ; y

en donde,

(vi) R_f es cada que se presenta seleccionado independientemente de alquilo, halógeno, ciano, hidroxilo, $-O(\text{alquilo})$, SH , $-S(\text{alquilo})$, amino, alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, o un alquilo inferior substituido con uno hasta dos de halógeno, ciano, hidroxilo, $-O(\text{alquilo})$, SH , $-S(\text{alquilo})$, amino, alquilamino, haloalquilo, y/o haloalcoxi, y

en donde,

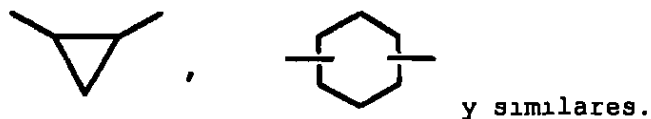
(vii) t es 0, 1 ó 2.

Cuando el sufijo "lleno" se usa en conjunto con un grupo cíclico, este se pretende que signifique el grupo cíclico como

~~108~~
108

se define en la presente que tiene dos enlaces simples como puntos de enlace a otros grupos. Así, por ejemplo, el término "cicloalquileno" como se emplea en la presente, se refiere a un grupo "cicloalquilo" como se define arriba el cual es un

5 grupo de enlace tal como



El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido como se define arriba enlazado a través de

10 un átomo de oxígeno (-O-), esto es, el grupo $-OR_1$, en donde R_1 es alquilo o alquilo sustituido.

El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido como se define arriba enlazado a través de un átomo de azufre (-S-), esto es, el grupo $-SR_1$, en donde R_1

15 es alquilo o alquilo sustituido.

El término "acilo" se refiere a un grupo carbonilo enlazado a un radical alquilo, más particularmente, el grupo $C(=O)R_2$, en donde R_2 puede ser seleccionado de alquilo, alquenilo, alquilo sustituido, o alquenilo sustituido, como

20 se define en la presente.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo

carboxi $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ (-\text{C}-\text{O}-) \end{array}$ enlazado a un radical alquilo (CO_2R_3 , en donde R_3 es como se define arriba por acilo. Cuando la

~~107~~
109

designación "CO₂" se usa en la presente, se pretende que se

refiera al grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$.

El término "alquilamino" se refiere a grupos amino en donde uno o ambos de los átomos de hidrógeno se reemplazan con
5 un grupo alquilo, esto es, NR_kR_l, en donde uno de R_k y R_l es hidrógeno y el otro es alquilo, o ambos R_k y R_l son alquilo.

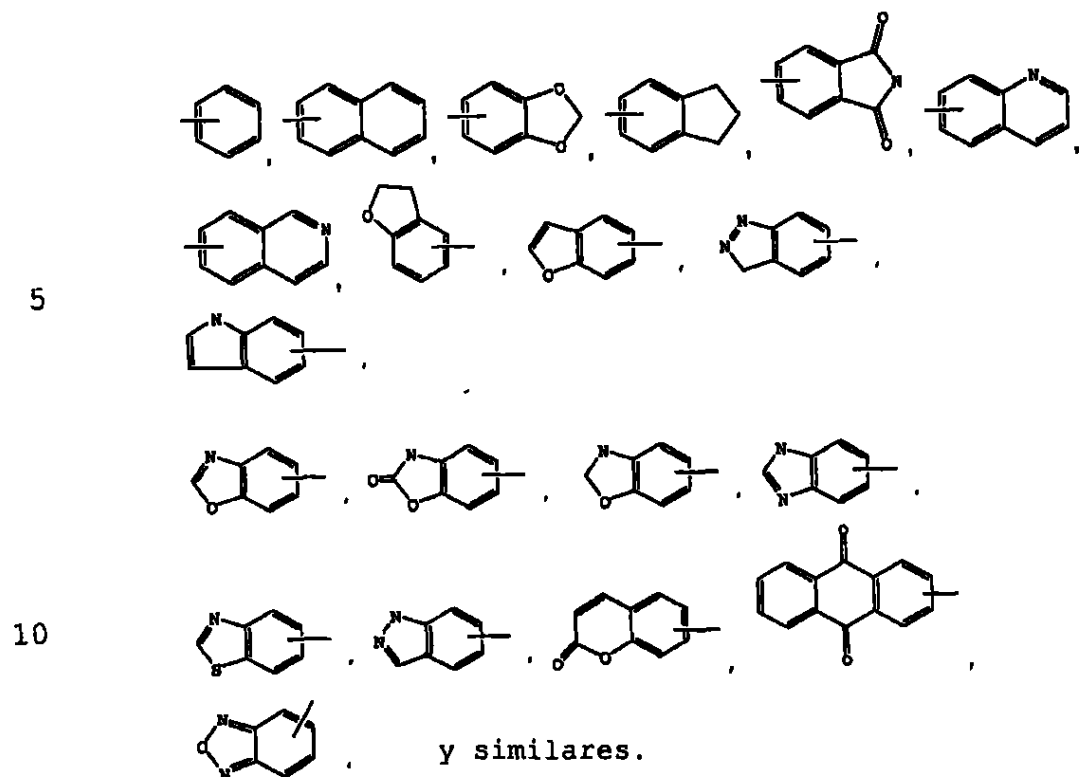
El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, fluoro y yodo.

El término "haloalquilo" significa un alquilo substituido
10 que tiene uno o más substituyentes halo. Por ejemplo, el "haloalquilo" incluye mono, bi, y trifluorometilo.

El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi que tiene uno o más substituyentes halo. Por ejemplo, el "haloalcoxi" incluye OCF₃.

15 Los términos "ar" o "arilo" como se usan en la presente por sí mismos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos homocíclicos aromáticos opcionalmente substituidos (esto es, hidrocarburo) monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos aromáticos que contienen 6 hasta 14 carbonos en la porción de
20 anillo [tal como fenilo, bifenilo, naftilo (incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y antracenilo], y pueden opcionalmente incluir uno hasta tres anillos adicionales (ya sea cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo) fusionados. Los ejemplos incluyen:

~~104~~
110

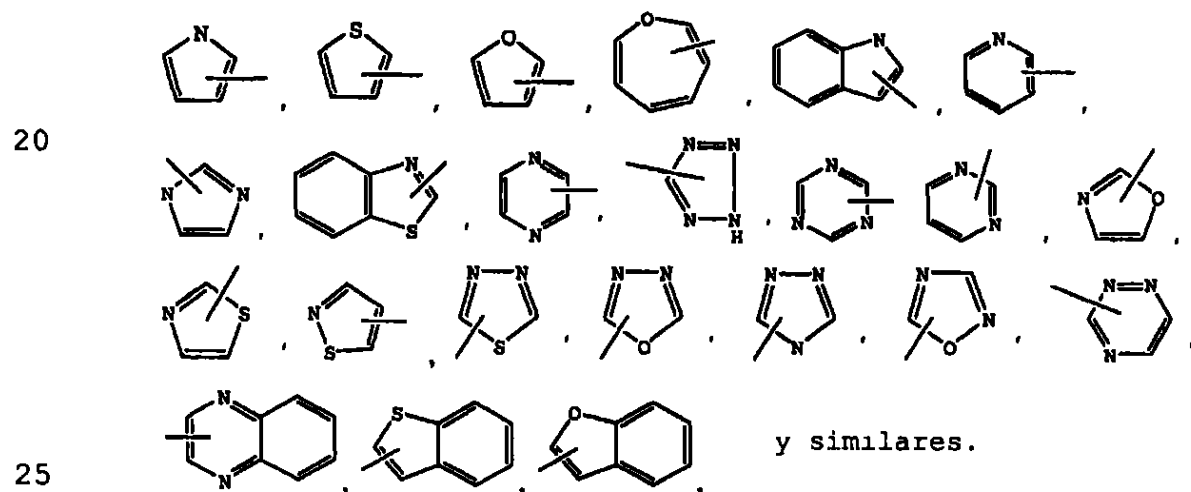


Cada una de las referencias a un arilo se pretende que incluya grupos arilo tanto substituidos como no substituidos como se define en la presente, a menos que se haga referencia a una selección particular de substituyentes para hacer por el arilo (por ejemplo, como cuando arilo es substituido con uno o más grupos R_f , arriba). Cuando la selección particular no se recita, los substituyentes opcionales para los grupos arilo pueden seleccionarse de aquellos recitados arriba, como la valencia lo permita, por los grupos cicloalquilo.

El término "heteroarilo" como se usa en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a anillos monocíclicos y bicíclicos opcionalmente substituidos aromáticos que contienen desde 5 hasta 10 átomos, los cuales

~~H0~~
///

incluyen 1 hasta 4 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno
o azufre, y tales anillos fusionados a un anillo arilo,
cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo, donde los
heteroátomos de azufre y nitrógeno pueden opcionalmente
5 oxidarse y los heteroátomos de nitrógeno pueden opcionalmente
cuaternizarse. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen
pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo,
isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo,
tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo,
10 piridazinilo, triazinilo, indolilo, benzotiazolilo,
benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo,
tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo,
benzopirranilo, indolizininilo, benzofuranilo, cromonilo,
coumarinilo, benzopirranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo,
15 indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihydroisoindolilo,
tetrahydroquinolinilo, carbazolilo, benzidolilo,
fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo



112

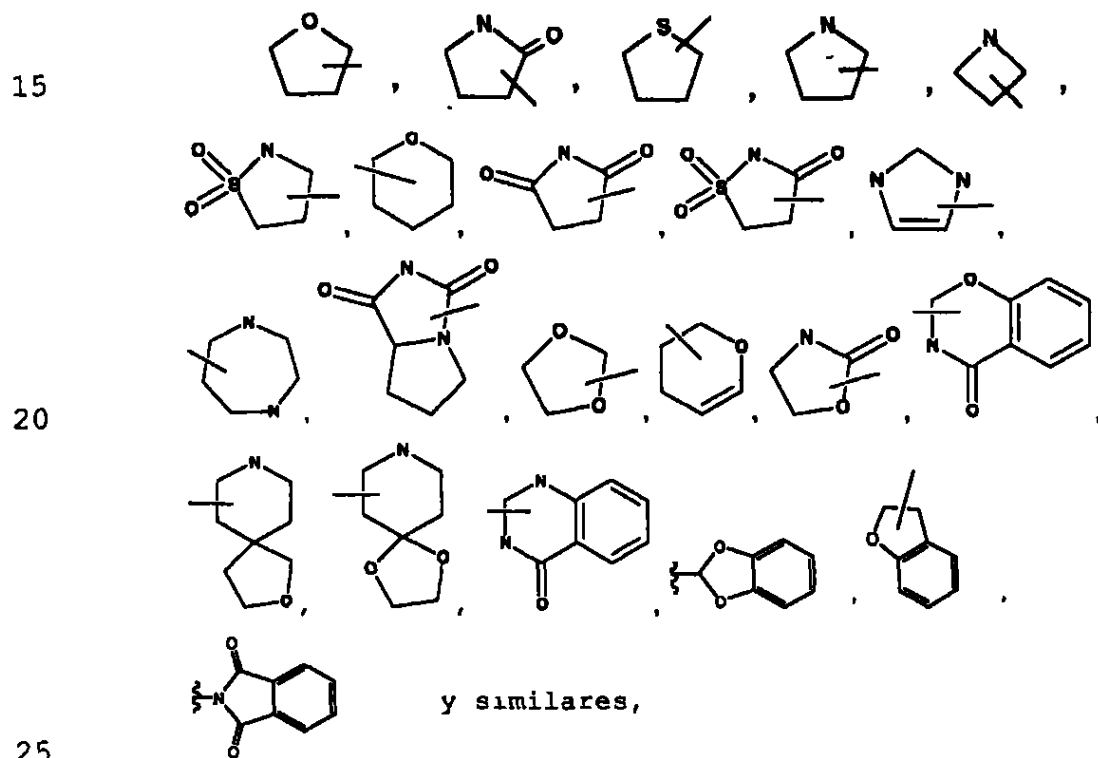
Cada una de las referencias para un heteroarilo se pretende que incluya grupos heteroarilo tanto sustituidos como no sustituidos como se define en la presente, a menos que se haga referencia a una selección particular de substituyentes para hacer el heteroarilo (por ejemplo, como cuando el heteroarilo es sustituido con uno o más grupos R_f , arriba). Cuando la selección particular no se recita, los substituyentes opcionales de los grupos heteroarilos pueden ser seleccionados de aquellos recitados arriba, como la valencia lo permita, para los grupos cicloalquilo.

Los términos "heterocíclico" o "heterociclo" como se usan en la presente por sí mismos o como parte de otros grupos, se refieren a grupos cíclicos no aromáticos, opcionalmente sustituidos, completamente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillo monocíclico de 3 hasta 13 miembros, bicíclico de 7 hasta 17 miembros, o tricíclico de 10 hasta 20 miembros, o que contienen un total de 3 hasta 10 átomos en el anillo) los cuales tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomo de carbono. Cada uno de los anillos del grupo heterocíclico contienen un heteroátomo el cual puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde el nitrógeno y los heteroátomos de azufre pueden opcionalmente oxidarse y los heteroátomos de nitrógeno puede opcionalmente cuaternizarse.

112
113

El grupo heterocíclico puede enlazarse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo, donde la valencia lo permita. Los anillos de heterociclos de anillos múltiples pueden ser fusionados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiro.

Los grupos heterocíclicos ejemplares incluyen oxetanilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo,



los cuales opcionalmente pueden ser substituidos.

Cada una de las referencias a un heterociclo se pretende que incluya grupos heterociclos tanto substituido como no substituido como se define en la presente, a menos que se haga
5 referencia a una selección particular de substituyentes para hacer el heterociclo (por ejemplo, como cuando el heterociclo es substituido con uno o más grupos R_f , arriba). Cuando la selección particular no se recita, los substituyentes opcionales para los grupos heterociclos pueden ser
10 seleccionados de aquellos recitados arriba, como la valencia lo permita, para los grupos cicloalquilo.

El término "anillo" abarca homocíclico (esto es, como se usa en la presente, todos los átomos en el anillo son carbono) o el "heterocíclico" (esto es, como se usa en la presente, los
15 átomos en el anillo incluyen carbono y uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, también se refiere a heterociclo), donde, como se usa en la presente, cada uno de los cuales (homocíclico o heterocíclico) pueden estar saturados o parcialmente o completamente insaturados.

20 A menos que se indique de otra manera, cuando se hace referencia a un arilo (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo) o heteroarilo (por ejemplo, imidazolilo) nombrado específicamente, a menos de que se indique de otra
25 manera específicamente, la referencia se pretende que incluya

114
115

anillos que tienen 0 hasta 3, ó 0 hasta 2, substituyentes seleccionados de aquellos recitados arriba por los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, como sea apropiado.

5 El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término "carbocíclico" significa un anillo minocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el cual todos los átomos del anillo son carbono. Así, el término incluye anillos
10 cicloalquilo y arilo. El anillo carbocíclico puede estar substituido en cuyo caso el substituyente se selecciona de aquellos recitados arriba por grupos cicloalquilo y arilo.

Cuando el término "insaturado" se usa en la presente para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar
15 completamente insaturado o parcialmente insaturado.

"Base" cuando se usa en la presente incluye óxidos hidróxidos o alcóxidos de metal, hidruros o compuestos tales como amoniaco, que aceptan protones en agua o solventes. Así, las bases ejemplares incluyen, pero no se limitan a,
20 hidróxidos y alcóxidos de metal alcalino (esto es, MOR, en donde M es un metal alcalino tal como potasio, litio, o sodio, y R es hidrógeno o alquilo, como se define arriba, o donde R es una cadena C₁₋₅ alquilo recta o ramificada, así incluyendo, sin limitación, hidróxido de potasio, tert-butóxido de sodio,
25 tert-pentóxido de potasio, hidróxido de sodio, tert-butóxido

116

de sodio, hidróxido de litio, etc.); otros hidróxidos tales como hidróxido de magnesio ($Mg(OH)_2$) o hidróxido de calcio ($Ca(OH)_2$); hidruros de metal alcalino (esto es, MH, en donde M es como se define arriba, así incluyendo, sin limitación, 5 hidruro de sodio e hidruro de litio); disilazidas alquiladas, tal como, por ejemplo, hexametildisilazida de potasio y hexametildisilazida de litio; carbonatos tales como carbonato de potasio (K_2CO_3), carbonato de sodio (Na_2CO_3), bicarbonato de potasio ($KHCO_3$), y bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$), hidróxidos de 10 alquil amonio tal como hidróxido de n-tetrabutilo amonio (TBAH); y en adelante. El término "reactivo de acoplamiento" como se usa en la presente se refiere a un reactivo usado para acoplar el ácido carboxílico y una amina o una anilina para formar un enlace amida. Puede incluirse un aditivo de 15 acoplamiento, tal como, CDI, HOBt, HOAt, HODhbt, OSu o NEPIS, usado en combinación con otro reactivo de acoplamiento para acelerar el proceso de acoplamiento e inhibir las reacciones colaterales. Los reactivos de acoplamiento de péptido particular pueden incluir CDI, DCC, EDC, BBC, BDMP, BOMI, 20 HATU, HAPyU, HBTU, TAPipU, AOP, BDP, BOP, PyAOP, PyBOP, TDBTU, TNTU, TPTU, TSTU, BEMT, BOP-Cl, BroP, BTFFH, CIP, EDPBT, Dpp-Cl, EEDQ, FDPP, HOTT-PF6, TOTT-BF4, PyBrop, PyClop, y TFFH. Ver "Peptide Coupling Reagents: Names, Acronyms and References," Albany Molecular Research, Inc., Technical 25 Reports, Vol. 4, No. 1, incorporada en la presente para

116
117

referencia.

Los términos "agente halogenante" o "reactivo halogenante" significa un agente o agentes capaz de halogenar compuestos de la fórmula (II) en la presente. Los reactivos halogenantes incluyen reactivos halogenantes inorgánicos y orgánicos. Los ejemplos de reactivos halogenantes inorgánicos incluyen cloro, bromo, yodo, flúor y hipoclorito de sodio.

Los reactivos halogenantes orgánicos incluyen N-clorosuccinamida (SNC), N-bromosuccinimida (NBS), N-yodosuccinimida (NIS). 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina y 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoina.

"Alto rendimiento" como se usa en la presente significa un rendimiento de más de 80%, más del 85%, más del 90% o más del 95%.

"Grupo saliente" significa que son grupos que tienen la capacidad de desplazarse durante la reacción con un nucleófilo que incluye I, Br, Cl, $R_{10}SO_2O^-$ (en donde R_{10} es alquilo, alquilo substituido, arilo, o heteroarilo, como se define en la presente), y bases débiles, tales como, por ejemplo, HSO_4^- . Los ejemplos de grupos salientes incluyen I, Br, Cl, y iones de sulfato de metilo, mesilato (sulfonato de metano), trifluorometansulfonato, y tosilato (p-toluensulfonato).

En los compuestos de la fórmula (II) en la presente, el grupo Q es $-O-P^*$, en donde P^* se selecciona de manera que

118

cuando se considera junto con el átomo de oxígeno al cual P* se enlaza, Q es un grupo saliente, esto es, Q tiene la capacidad de desplazarse durante la reacción con un nucleófilo. En consecuencia, el grupo P* puede seleccionarse
5 de alquilo, $-\text{SO}_2\text{O R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{11}$ y $\text{Si}(\text{R}_{12})_3$, en donde R_{10} es como se define arriba en la definición de "grupo saliente", R_{11} es alquilo, arilo o heteroarilo, y R_{12} se selecciona de alquilo y arilo.

"Solvente apropiado" como se usa en la presente se
10 pretende que se refiera a un solvente sencillo así como mezclas de solventes. Los solventes pueden seleccionarse, como sea apropiado para una etapa de reacción dada, de, por ejemplo, solventes polares apróticos tales como DMF, DMA, DMSO, dimetilpropilenurea, N-metilpirrolidona (NMP), y
15 triamida hexametilfosfórica; solventes de éter tales como dietil éter, THF, 1,4-dioxano, metil t-butil éter, dimetoximetano y etilen glicol dimetil éter; solventes de alcohol tales como MeOH, EtOH e isopropanol; y solventes que contiene halógeno tal como cloruro de metileno, cloroformo,
20 tetracloruro de carbono, y 1,2-dicloroetano. Mezclas de solventes también pueden incluir mezclas bifasicas.

El término "mezcla espesa" como se usa en la presente se pretende que signifique una solución saturada del compuesto de la fórmula (IV) y una cantidad adicional del compuesto de la
25 fórmula (IV) para dar una solución heterogénea del compuesto

~~118~~
119

de la fórmula (IV) y el solvente.

La presente invención describe formas cristalinas del compuesto de la fórmula (IV) en una forma substancialmente pura. Como se usa en la presente, "substancialmente pura" significa un compuesto que tiene una pureza mayor al 90%,
5 incluyendo 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 y 100%.

Cuando se disuelven, las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (IV) pierden su estructura cristalina, y por lo tanto se refieren como una solución del compuesto de la
10 fórmula (IV). Todas las formas de la presente invención, sin embargo, pueden usarse para la preparación de formulaciones líquidas en las cuales el fármaco se disuelve o se suspende. Además, las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (IV) pueden incorporarse en formulaciones sólidas.

15 Una cantidad terapéuticamente efectiva de las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (IV) se combina con un portador farmacéuticamente aceptable para producir las composiciones farmacéuticas de esta invención. Por "cantidad terapéuticamente efectiva" significa que una cantidad que
20 cuando se administra sola o una cantidad cuando se administra con , un agente terapéutico adicional, es efectiva para prevenir, suprimir o aliviar la enfermedad o condición o el progreso de la enfermedad o condición.

MÉTODOS GENERALES

25 Esta invención se refiere a un proceso para la

120

preparación de amidas de 2-aminotiazolil-5-aromáticas que son útiles como inhibidores de la cinasa, particularmente la proteína tirosina cinasa y la cinasa p38. El proceso involucra la halogenación de amidas aromáticas de carboxilo β -(P*)oxi-
5 α,β -insaturadas (II) (en donde P* es como se define en la presente), tal como las benzamidas de carboxilo β -(alquilo)oxi- α,β -insaturadas, y la reacción con tioureas (III) para dar amidas 2-aminotiazol-5-aromáticas de la fórmula (I). Los substituyentes deseados del grupo 2-amino y/o el grupo 5-
10 aromático pueden enlazarse ya sea antes o después de la formación de aminotiazol. Por ejemplo, en una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) se prepara por medio de la reacción de una tiourea en donde R⁴ es hidrógeno, y el átomo de hidrógeno R₄ se elabora entonces para grupos más
15 funcionalizados tales como, en una modalidad, pimidinas substituidas. En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (I) se prepara por medio de la reacción de tiourea en donde R₄ es pirimidinilo, y el pirimidinilo se elabora además opcionalmente con substituyentes adicionales, como se desee.

20 El proceso proporciona una ruta eficiente para preparar amidas 2-aminotiazolil-5-aromáticas, esencialmente en una etapa y en alto rendimiento, sin el uso de reactivos o catalizadores de acoplamiento caros. Sorprendentemente, con este proceso la halogenación después de la reacción con
25 tiourea para formar la aminotiazol se realiza sin una

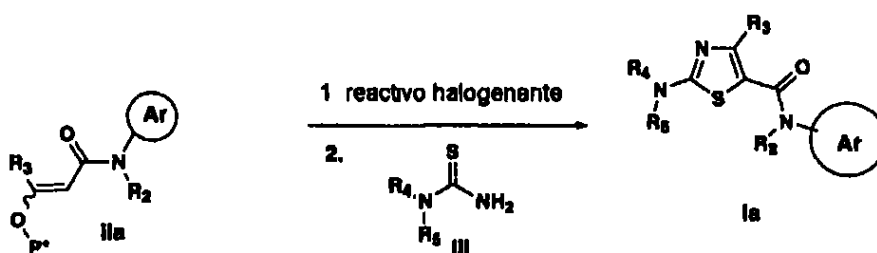
120
121

halogenación aromática indeseada.

Una modalidad de la invención se representa en el Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 1

5



10 En el Esquema de reacción 1, Ar es arilo o heteroarilo, más preferiblemente arilo, aún más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido. Aún más preferido es el proceso que involucra compuestos en donde Ar es fenilo sustituido con uno hasta tres alquilo, halógeno, $-C(=O)NR_8$, y/o $NR_8C(=O)$, en donde

15 R_8 es alquilo, cicloalquilo, o heteroarilo, más preferiblemente en donde R_8 es ciclopropilo o metilo, y aún más preferiblemente en donde Ar se selecciona de 2-cloro-6-metilfenilo, N-ciclopropil-1-metil-benzamida, y N,1-dimetil-benzamida. El proceso inventivo puede llevarse a cabo donde el

20 grupo enlazador L se presenta, como en la fórmula I, pero ventajosamente el grupo Ar se enlaza directamente al átomo de nitrógeno carboxilamida, como en la fórmula (Ia).

Como se nota, los substituyentes deseados pueden enlazarse al grupo Ar ya sea antes o después del proceso de

25 halogenación y ciclización. Similarmente, los compuestos de

12/122

tiourea (III) pueden prepararse, antes de la ciclización, que tienen grupos R_4 y R_5 deseados, que corresponden a los grupos en el producto final deseado, o alternativamente, los grupos deseados pueden enlazarse al amino-tiazolilo después de la ciclización. Por ejemplo, los compuestos de tiourea (III) pueden prepararse y usarse en la reacción en donde R_4 y R_5 ambos son hidrógeno, o R_4 y R_5 , son otros grupos, diferentes de aquellos del producto deseado final, y entonces, después de la formación de aminotiazol (I) o (Ia), los grupos R_4 y R_5 se elaboran para los substituyentes del producto deseado final. Todas estas modalidades y variaciones alternativas del mismo se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

En los intermediarios de la fórmula (II) y (IIa), en la presente, preferiblemente el grupo P^* puede seleccionarse de alquilo, $-SO_2O R_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-C(=O)R_{11}$ y $-Si(R_{12})_3$, como se define arriba, pero preferiblemente P^* es un alquilo, más preferiblemente un alquilo inferior, esto es, metilo, etilo, n-propilo, isoP, o un butilo recto o ramificado. Preferiblemente el grupo R_2 es hidrógeno o alquilo inferior, más preferiblemente hidrógeno, y R_3 es preferiblemente hidrógeno. Para los compuestos (II), las benzamidas de carboxilo β -alquiloxi- α,β -insaturadas se prefieren de esta manera, incluyendo benzamidas de carboxilo β -alquiloxi- α,β -substituidas con β y no substituidas con β , con la última más preferida, en donde el grupo fenilo de la benzamida está

~~122~~
123

opcionalmente substituido como se recita arriba para Ar en la
fórmula (Ia). También se prefieren las benzamidas de carboxilo
 β -alquiloxy- α,β -no substituidas con β son las benzamidas β -
etoxi acrílo, nuevamente, en donde el grupo fenilo de la
5 benzamida se substituye opcionalmente como se recita arriba
para Ar. Los intermediarios (II) y (IIa) pueden prepararse
durante la reacción de las correspondiente anilinas, $\text{NHR}_2\text{-Ar}$,
con compuesto de alcoxiacrilóilo. Los métodos para hacer las
benzamidas β -etoxi acrílo se describen también como por
10 ejemplo en Ashwell, M. A. et al., J. Bioorg. Med. Chem. Lett.
(2001), 24, en 3123; y Yoshizaki, S., et al. Chem. Pharm.
Bull. (1980), 28, en 3441, incorporadas en la presente para
referencia.

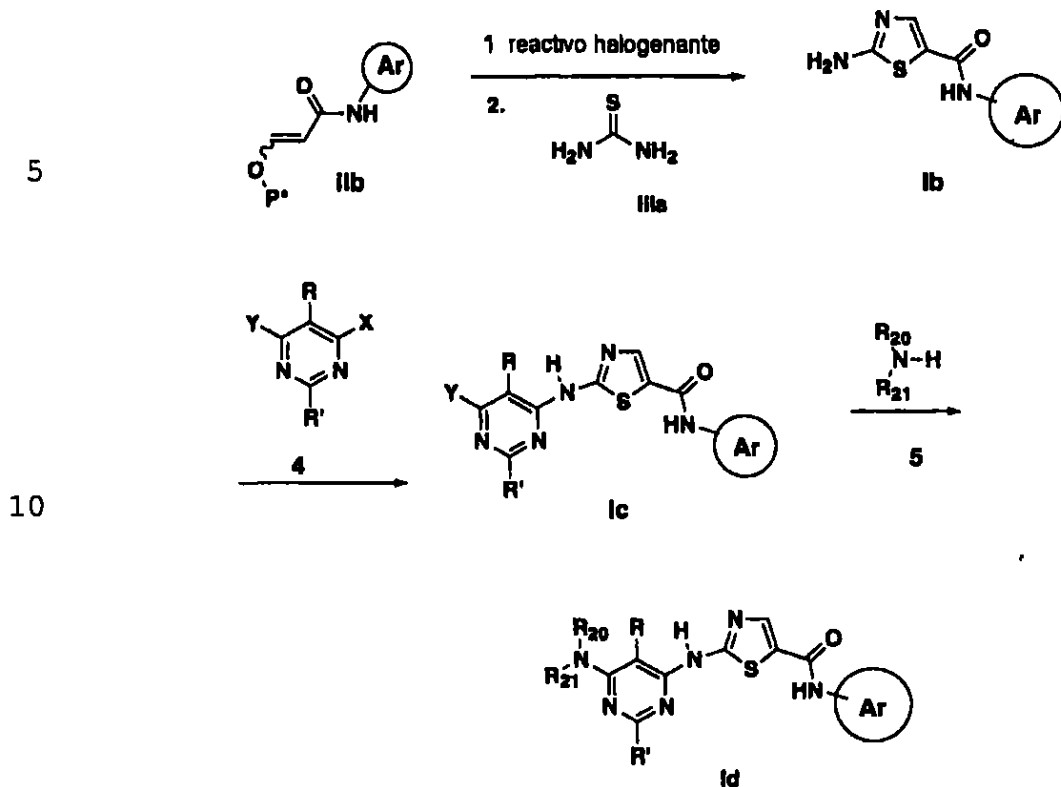
Los agentes halogenantes usados en el proceso pueden ser
15 cualquier agente o agentes como se define en la presente
capaces de halogenar compuestos (II), como se define
previamente en la presente. Los agentes preferidos incluyen
NBS y las N-halohidantoinas. Los compuestos de tiourea (III)
incluyen tioureas no substituidas, tioureas N-
20 monosubstituidas, y tioureas N,N-disubstituidas. Las etapas de
halogenación y ciclización se llevan a cabo en un solvente
apropiado que puede incluir uno o más solventes tales como
hidrocarburos, éteres, ésteres, amidas y cetonas con éteres,
con dioxano siendo preferido.

25 Otra modalidad de la invención se ilustra en el Esquema

127, 128

de reacción 2.

Esquema de reacción 2



Como puede observarse, en el Esquema de reacción 2, las benzamidas β -(P*)oxi-acrilo (IIb), en donde R_2 y R_3 son hidrógeno, y P* es como se define previamente, preferiblemente un alquilo inferior, se halogenan con un agente halogenante, tal como NBS, en un solvente apropiado, en presencia de agua, luego se ciclizan con tiourea no substituida (IIIa). La amida 2-(no substituida)amino-tiazol-5-aromática resultante (Ib) se hace reaccionar con un compuesto de pirimidina 4, en donde R y R' son hidrógeno o substituyentes opcionales, más preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior, y X e Y ambos son grupos salientes, como se define en la presente, para

124
125

producir los compuestos Ic. Los grupos salientes X e Y son preferiblemente I, Br, Cl, o $R_{10}SO_2O-$ (en donde R_{10} es alquilo, alquilo substituido, arilo, o heteroarilo, como se define en la presente), más preferiblemente X e Y se seleccionan de I, Br, Cl, sulfato de metilo, mesilato, trifluorometansulfonato, y tosilato, aún más preferiblemente de Cl y Br. De esta manera, las pirimidinas 4 incluyen pirimidinas substituidas por sulfoniloxi y bis-halogenadas con la última tal como pirimidinas substituidas por bis-cloro preferidas.

10 Ventajosamente, esta etapa se lleva a cabo en presencia de una base, en donde la base puede incluir hidruro alcalino y alcóxidos con el último tal que como t-butoxido de sodio preferido. Los solventes apropiados incluyen solventes tales como hidrocarburos, éteres, ésteres, amidas, cetonas y

15 alcoholes, o mezclas de los solventes anteriores, con un éter tal como THF preferido.

El compuesto (Ic) puede hacerse reaccionar entonces con amina $NHR_{20}R_{21}$ (5), para proporcionar compuestos de la fórmula (Id) . Por ejemplo, R_{20} y R_{21} ambos pueden ser hidrógeno, o R_{20} y R_{21} pueden independientemente seleccionarse de hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, cicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo, o R_{20} y R_{21} pueden tomarse juntos para formar un heterociclo. Preferiblemente, R_{20} y R_{21} se toman juntos de manera que $NHR_{20}R_{21}$ forman una piperazina

20

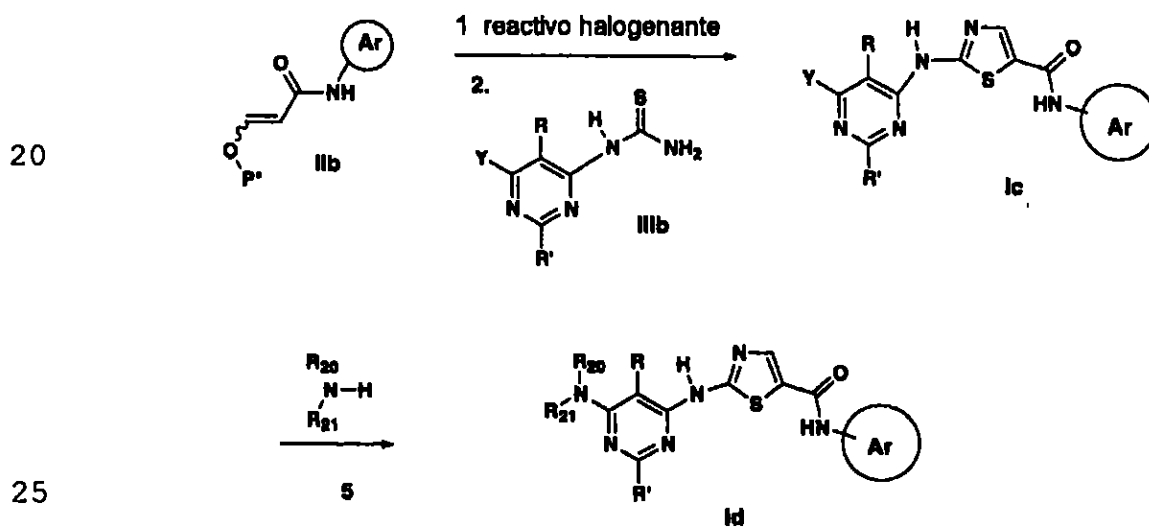
25 opcionalmente substituida, más preferiblemente una piperazina

126

N'-substituida con alquilo substituido, más preferiblemente hidroxietilo. Ventajosamente, esta etapa se lleva a cabo en presencia de una base, que incluye bases orgánicas e inorgánicas, con bases orgánicas tales como aminas terciarias
5 siendo preferidas. Los solventes apropiados incluyen solventes tales como hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, cetonas, lactamas y alcoholes y muestras de los solventes anteriores, con alcoholes tales como n-butanol como un ejemplo no limitante, y DMF (dimetilformamida), DMA
10 (dimetilacetamida) y NMP (N-metilpirrolidina) como otros ejemplos. Los compuestos de la fórmula (Id) formados de esta manera pueden elaborarse además opcionalmente como se desea y/o purificarse y cristalizarse.

Un enfoque alternativo se ilustra en el Esquema de
15 reacción 3, en donde el compuesto de tiourea substituido por mono (IIIb) se usa.

Esquema de reacción 3

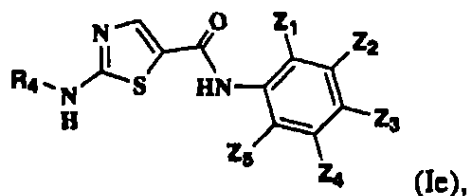


120
127

Como puede apreciarse en el Esquema de reacción 3, las benzamidas (β (P*)oxi-acrilo (IIb), como en el Esquema de reacción 2, se halogenan con un agente halogenante, luego se hacen reaccionar además con una tiourea monosustituida (IIIb) que tiene enlazada a ésta un grupo pirimidina funcional, en donde R, R' e Y son como en el Esquema de reacción 2, para proporcionar las amidas aromáticas 2-sustituidas-aminotiazol-aromáticas de la fórmula (Ic). Los compuestos de la fórmula (Ic) pueden entonces opcionalmente reaccionar con aminas $\text{NHR}_{20}\text{R}_{21}$ (5), para proporcionar los compuestos de la fórmula (Id), y/o elaborarse además opcionalmente como se desea, y/o purificarse y cristalizarse.

MODALIDADES ADICIONALES

En una modalidad, el proceso comprende preparar un compuesto de la fórmula (Ie),



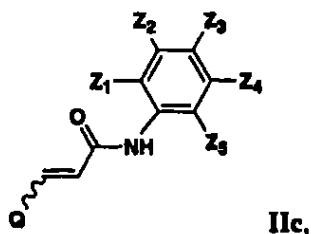
en donde Z_1 y Z_5 se selecciona de hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxilo, y alcoxi;

Z_2 , Z_3 y Z_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8$, y/o $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})$, en donde R_8 es alquilo, cicloalquilo, o heteroarilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la

~~127~~
128

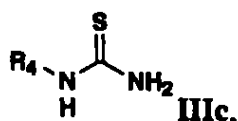
fórmula,



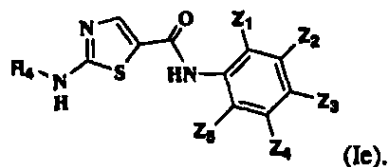
5

en donde Q es el grupo -O-P*, en donde P* se selecciona de manera que, cuando se considera junto con el átomo de oxígeno al cual P* se enlaza, Q es un grupo saliente, y Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son como se definen arriba,

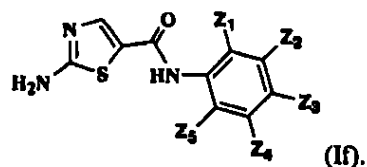
10 con un reactivo halogenante seguido en la presencia de agua por un compuesto de tiourea que tiene la fórmula,



15 para proporcionar el compuesto que tiene la fórmula (Ic)



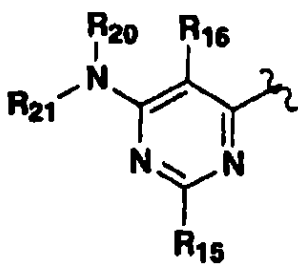
20 en el proceso de arriba, en una modalidad, R₄ es hidrógeno, por ello el proceso proporciona un compuesto que tiene la fórmula (If),



25

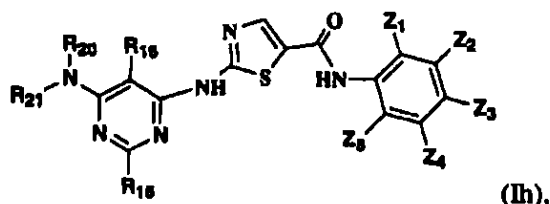
26
129

En otra modalidad, R_4 puede ser un grupo que tiene la fórmula,



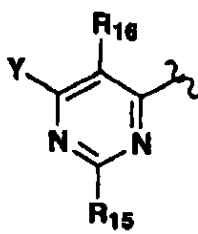
5

en donde R_{15} y R_{16} son como se definen en la presente, por ello el proceso proporciona un compuesto que tiene la fórmula (Ih),



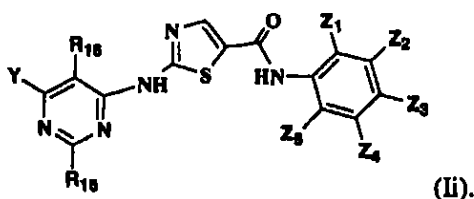
10

en donde R_{15} , R_{16} , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , R_{20} y R_{21} son como se definen en la presente. Todavía en otra modalidad, R_4 es un grupo que tiene la fórmula,



15

en donde Y , R_{15} y R_{16} son como se definen en la presente, en donde el proceso proporciona un compuesto que tiene la fórmula (Ii),



25

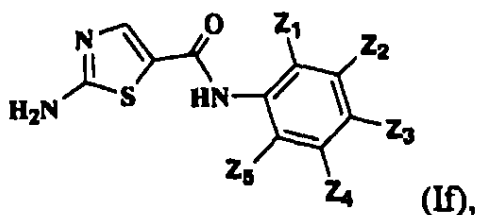
127
130

Todavía en otra modalidad, R_4 es un grupo que tiene la fórmula,



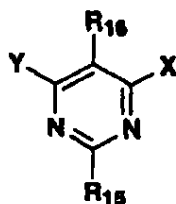
5 En otra modalidad del proceso de arriba, por ejemplo, cuando R_4 es hidrógeno para proporcionar los compuestos de la fórmula (If), el proceso puede además comprender hacer reaccionar el compuesto de la fórmula

10



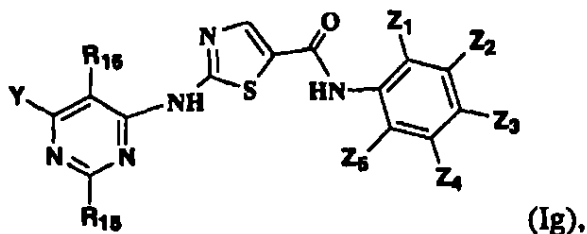
con un compuesto de pirimidina que tiene la fórmula,

15



4a, en donde X e Y son grupos salientes, y R_{15} y R_{16} son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido, para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula,

20

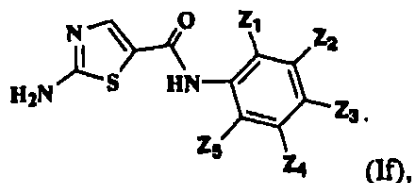


en donde Y, R_{15} , R_{16} , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son como se
25 definen arriba.

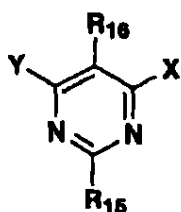
131

En otra modalidad del proceso de arriba, por ejemplo, cuando R₄ es hidrógeno para proporcionar los compuestos (If), el proceso puede además comprender hacer reaccionar el compuesto de la fórmula

5



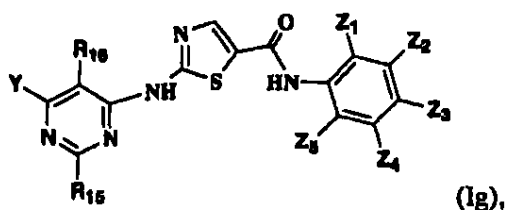
10 con un compuesto de pirimidina que tiene la fórmula,



4a, por ejemplo, se hace reaccionar con una base o por catalizador de metal) en donde X e Y son grupos salientes, y R₁₅ y R₁₆ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido,

para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula,

25



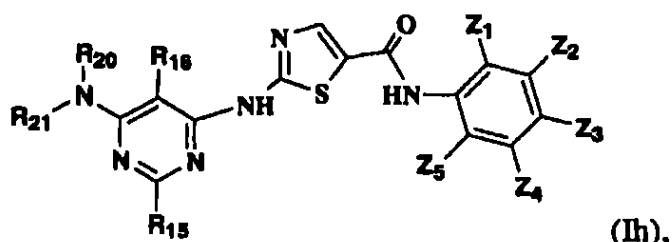
en donde Y, R₁₅, R₁₆, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son como se define arriba.

30 Los compuestos (Ig) pueden además opcionalmente hacerse

132

reaccionar con una amina que tiene la fórmula $\text{NHR}_{20}\text{R}_{21}$, en donde R_{20} y R_{21} son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, o R_{20} y R_{21} pueden tomarse
5 juntos para formar un heterociclo, para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (Ih),

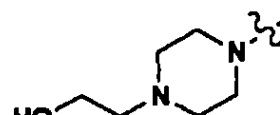
10



en donde R_{15} , R_{16} , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , R_{20} y R_{21} son como se definen arriba.

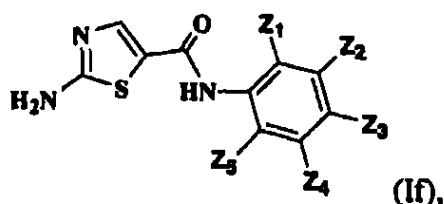
En una modalidad, la amina $\text{NHR}_{20}\text{R}_{21}$ es piperazina a su vez
15 opcionalmente sustituida con hidroxil (alquilo), más preferiblemente hidroxietilo.

En una modalidad, la amina $\text{NHR}_{20}\text{R}_{21}$ es



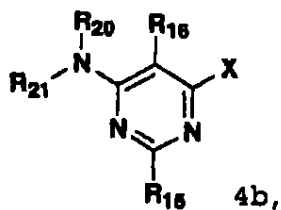
En otra modalidad, cuando R_4 es hidrógeno para
20 proporcionar los compuestos (If), el proceso puede además comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula

25



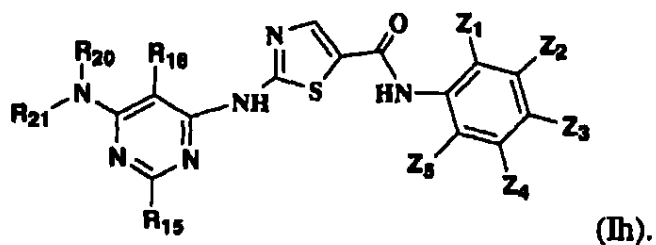
172
133

con un compuesto de pirimidina que tiene la fórmula,



5

en donde R₁₅, R₁₆, R₂₀ y R₂₁ son como se definen arriba, para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (Ih),

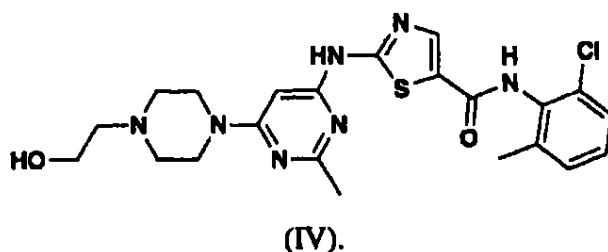


10

Otras variaciones de los procesos de arriba también se contemplan dentro del alcance de la invención, incluyendo procesos que involucran además la elaboración de las amidas 2-amino-tiazol-5-aromáticas.

15

En una modalidad, la presente invención proporciona un monohidrato cristalino del compuesto de la fórmula (IV),



20

En otra modalidad, la forma de monohidrato está en forma substancialmente pura.

25

En otra modalidad, la forma de monohidrato está en forma

27
134

substancialmente pura, en donde substancialmente puro es mayor a una pureza del 90%.

En otra modalidad, la forma de monohidrato del compuesto de la fórmula (IV) se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X substancialmente de acuerdo con el que se muestra en la figura 1.

En otra modalidad, la forma de monohidrato del compuesto de la (IV) se caracteriza por termografía calorimétrica aleatoria diferencial y un análisis termogravimétrico substancialmente de acuerdo con el que se muestra en la figura 2.

En otra modalidad, la forma de monohidrato del compuesto de la fórmula (IV) se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X ($\text{CuK}\alpha\lambda=1.5418\text{\AA}$ a una temperatura de alrededor de 23°C) que comprende cuatro o más valores 2θ (alternativamente comprende cinco o más, seis o más, o comprende valores 2θ) seleccionados del grupo que consiste de: 18.0 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 25.9 ± 0.2 y 28.0 ± 0.2 .

En otra modalidad, la forma de monohidrato del compuesto de la fórmula (IV) se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X ($\text{CuK}\alpha\lambda=1.5418\text{\AA}$ a una temperatura de alrededor de 23°C) que comprende cuatro o más valores 2θ (alternativamente, comprende cinco o más, seis o más, o comprende valores 2θ) seleccionados del grupo que consiste de:

135

4.6±0.2, 11.2±0.2, 13.8±0.2, 15.2±0.2, 17.9±0.2, 19.1±0.2,
19.6±0.2, 23.2±0.2, 23.6±0.2.

En otra modalidad, la forma de monohidrato del compuesto de la fórmula (IV) se caracteriza por parámetros unitarios de
5 célula aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de célula: $a(\text{\AA})=13.862(1);$

$B(\text{\AA})=9.286(1);$

$C(\text{\AA})=38.143(2);$

Volumen=4910(1) $\text{\AA}^3$

10 Grupo de espacio Pbca

Moléculas/célula unitaria 8

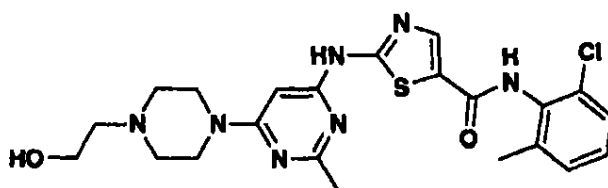
Densidad (calculada) (g/cm^3) 1.300

en donde el compuesto está a una temperatura de alrededor de -
50°C.

15 En otra modalidad, la forma de monohidrato del compuesto de la fórmula (IV) es una molécula de agua por molécula de la fórmula (IV).

En otra modalidad, la presente invención proporciona un solvato de butanol cristalino del compuesto de la fórmula

20 (IV).



(IV).

En otra modalidad, la forma de solvato de butanol del
25 compuesto de la fórmula (IV) se caracteriza por parámetros de

177
136

la célula unitarios aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de célula $a(\text{\AA})=22.8102(6);$

$b(\text{\AA})=8.4691(3);$

$c(\text{\AA})=15.1436(5);$

5 volumen= $2910.5(2) \text{\AA}^3$

Grupo de espacio $P2_1/a$

Moléculas/célula unitaria 4

Densidad (calculada) (g/cm^3) 1.283.

En otra modalidad, el solvato de butanol cristalino del
10 compuesto de la fórmula (IV) se caracteriza por un patrón de
difracción de polvo de rayos X ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418\text{\AA}$ a una
temperatura de alrededor de 23°C) que comprende cuatro o más
valores 2θ (alternativamente, comprende cinco o más, seis o
más, o comprende valores 2θ) seleccionados del grupo que
15 consiste de: 5.9 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 13.0 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 y
 24.6 ± 0 .

En otra modalidad, la presente invención se. dirige al
solvato de etanol cristalino del compuesto de la fórmula (IV).

En otra modalidad, el solvato de etanol cristalino de la
20 fórmula (IV) se caracteriza por un patrón de difracción de
polvo de rayos X ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418\text{\AA}$ a una temperatura de
alrededor de 23°C) que comprende cuatro o más valores 2θ
(alternativamente, comprende cinco o más, seis o más, o
comprende valores 2θ) seleccionados del grupo que consiste de:
25 5.8 ± 0.2 , 11.3 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 17.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 ,

~~178~~
137

25.3±0.2 y 26.2±0.2.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a la forma pura cristalina del compuestos de la fórmula (IV).

En otra modalidad, la forma pura cristalina del
5 compuestos de la fórmula (IV) se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.54181\text{\AA}$ a temperatura ambiente de alrededor de 23°C) que comprende cuatro o más valores 2θ (alternativamente, comprende cinco o más, seis o más, o comprende valores 2θ) seleccionados del grupo que
10 consiste de: 6.8±0.2, 11.1±0.2, 12.3±0.2, 13.2±0.2, 13.7±0.2, 16.7±0.2, 21.0±0.2, 24.3±0.2 y 24.8±0.2.

En otra modalidad, la presente invención describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una de las formas
15 cristalinas del compuesto de la fórmula (IV) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la presente invención describe un método para el tratamiento del cáncer que comprende administrar a un hospedador que necesite de tal tratamiento
20 una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una de las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (IV).

En otra modalidad, la presente invención describe un método para trastornos oncológicos que comprenden administrar a un hospedador que necesite de tal tratamiento una cantidad
25 terapéuticamente efectiva del compuesto de las formas

7/138

cristalinas de al menos uno del compuesto de la fórmula (IV), en donde los trastornos se seleccionan de leucemia mielogenosa crónica (CML), tumor estromal gastrointestinal (GIST), cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no
5 pequeña (NSCLC), cáncer de ovarios, melanoma, mastocitosis, tumores de células de germinales, leucemia mielogenosa aguda (AML), sarcomas pediátricos, cáncer de mamá, cáncer colorectal, cáncer pancreático, y cáncer de la próstata.

Cuando se administran intravenosamente, los compuestos de
10 la presente invención, incluyendo las formas cristalinas de los compuestos de fórmula IV, se administran usando las formulaciones de la invención. En una modalidad, los compuestos de la presente invención, son administrados por infusión IV durante un período de tiempo de aproximadamente 10
15 minutos a aproximadamente 3 horas, de manera preferible de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, de manera más preferible de aproximadamente 45 minutos a 90 minutos, y mayormente preferible de aproximadamente 1 hora. Normalmente, los compuestos se administran en forma
20 intravenosa en una dosis de aproximadamente 0.5 mg/m² a 65 mg/m², de manera preferible de aproximadamente 1 mg/m² a 50 mg/m², de manera más preferible de aproximadamente 2.5 mg/m² a 30 mg/m², y de manera aún más preferible de aproximadamente 25 mg/m².

25 Un experto en la técnica sabrá fácilmente cómo convertir

las dosis de mg/kg a mg/m² dado la altura o peso o ambos del
paciente (ver, por ejemplo,
<http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm>).

Como se analizó anteriormente, los compuestos de la
5 presente invención, incluyendo las formas cristalinas de los
compuestos de fórmula IV se pueden administrar de forma oral,
intravenosa, o ambas. En particular, los métodos de la
invención comprenden protocolos de dosificación tal como una
vez al día por 2 a 10 días, preferiblemente cada 3 a 9 días,
10 más preferiblemente cada 4 a 8 días y aún más preferible cada
5 días. En una modalidad hay un período de 3 días a 5
semanas, alternativamente 4 días a 4 semanas, o 5 días a 3
semanas, o 1 semana a 2 semanas, entre ciclos donde no hay
tratamiento. En otra modalidad los compuestos de la presente
15 invención, incluyendo las formas cristalinas de los compuestos
de fórmula IV se pueden administrar de forma oral,
intravenosa, o ambas, una vez al día por 3 días, con un
período de 1 semana a 3 semanas entre ciclos donde no hay
tratamiento. En otra modalidad los compuestos de la presente
20 invención, las formas cristalinas de los compuestos de fórmula
IV, se pueden administrar de forma oral, intravenosa, o ambas,
una vez al día por 5 días, con un período de 1 semana a 3
semanas entre ciclos donde no hay tratamiento.

En otra modalidad, el ciclo de tratamiento para la
25 administración de los compuestos de la presente invención, las

140

formas cristalinas de los compuestos de fórmula IV, es una vez al día por 5 días consecutivos y el período entre ciclos de tratamiento es de 2 a 10 días, o alternativamente una semana. En una modalidad, un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un compuesto de fórmula IV, se administra una vez 5 diariamente por 5 días consecutivos, seguido por 2 días cuando no hay tratamiento.

Los compuestos de la presente invención, las formas cristalinas de los compuestos de fórmula IV, se pueden también 10 administrar de forma oral, intravenosa, o ambas una vez cada 1 a 10 semanas, cada 2 a 8 semanas, cada 3 a 6 semanas, alternativamente cada 3 semanas.

En otro método de la invención, los compuestos de la presente invención, las formas cristalinas de los compuestos 15 de fórmula IV, se administran en un ciclo de 28 días en donde los compuestos se administran de forma intravenosa en los días 1, 7 y 14 y se administran de forma oral el día 21. Alternativamente, los compuestos de la presente invención, las formas cristalinas de los compuestos de fórmula IV, se 20 administran en un ciclo de 28 días en donde el compuesto de fórmula IV se administra de forma oral el día 1 y se administra de forma intravenosa los días 7, 14 y 28.

De acuerdo a los métodos de la invención, los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de fórmula 25 IV, se administran hasta que el paciente muestre una

respuesta, por ejemplo, una reducción del tamaño del tumor, o hasta que se alcance la dosis que limite la toxicidad.

Los compuestos dentro del alcance de fórmula (I) se pueden probar para su actividad como inhibidores de proteínas
5 quinasas usando los ensayos descritos más adelante, o variaciones de los mismos que estén dentro del nivel del experto en la técnica.

En otra modalidad, la presente invención se refiere al uso de al menos una de las formas cristalinas del compuesto de
10 la Formula (IV), en la preparación de un medicamento para el tratamiento de desordenes oncologicos, tales como los descritos en la presente.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar los desordenes oncologicos, como se
15 describe en la presente, los cuales son resistentes o tolerantes a Gleevec® (STI-571), que comprende administrar a un hospedador en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la formula (IV) o al menos una de las formas cristalinas de un compuesto de
20 formula (IV).

La invención también engloba todas las combinaciones de los aspectos alternativos mencionados en la presente. Se entenderá que una y todas las modalidades de la presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra

~~142~~
142

modalidad para describir modalidades adicionales de la presente invención. Además, cualquiera de los elementos de una modalidad significa que puede ser combinado con uno y todos los elementos de una de las modalidades para describir
5 modalidades adicionales.

Utilidad

Los compuestos de la fórmula (I) se prepararon de conformidad con el proceso inventivo de la presente invención inhiben la proteína tirosina cinasa, específicamente las
10 cinasas de la familia Src tal como Lck, Fyn, Lyn, Src, Yes, Hck, Fgr y Blk, y de esta manera son útiles en el tratamiento, incluyendo la prevención y la terapia, de desórdenes asociados con la proteína tirosina cinasa tales como desórdenes inmunológicos y oncológicos. Los compuestos de la fórmula (I)
15 inhiben también el receptor de las tirosina cinasas incluyendo el HER1 y HER2 y por lo tanto son útiles en el tratamiento de desórdenes proliferativos tales como psoriasis y cáncer. La capacidad de estos compuestos para inhibir el HER1 y otros receptores de la cinasas también permite su uso como agentes
20 anti-angiogénicos para tratar desórdenes tales como cáncer y retinopatía diabética. Los "desórdenes asociados con la proteína tirosina cinasa" son aquellos desórdenes que resultan de la actividad aberrante de la tirosina cinasa, y/o que se alivian por la inhibición de una o más de estas enzimas. Por
25 ejemplo, los inhibidores Lck son de valor en el tratamiento de

[Handwritten signature]
143

un número de tales desórdenes (por ejemplo, el tratamiento de enfermedades autoinmunes), ya que el inhibidor Lck bloquea la activación de la célula T. El tratamiento de enfermedades mediadas por la célula T, incluyendo la inhibición de la
5 activación y proliferación de célula T, es una modalidad particularmente preferida de los compuestos de la fórmula (I) preparados de conformidad al proceso de la presente.

El uso de los compuestos de la fórmula (I) en el tratamiento de desórdenes asociados con la proteína tirosina
10 cinasa se ejemplifica por, pero no se limita a, el tratamiento de un rango de desórdenes tales como: transplante (tal como transplante de órgano, transplante agudo o rechazo al heterotransplante u homotransplante (tal como el que se emplea en el tratamiento de las quemaduras)); protección de lesión
15 isquémica o de reperfusión tal como lesión isquémica o de reperfusión incurrida durante el transplante de órgano, infarto al miocardio, apoplejía u otras causas; inducción a la tolerancia al transplante; artritis (tales como artritis reumatoide, artritis psoriática u osteoartritis) ; esclerosis
20 múltiple; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD por sus siglas en Inglés); tal como enfisema; enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn; lupus (lupus sistémico eritematoso); enfermedad de injerto contra hospedador; enfermedades
25 hipersensibles mediadas por la célula T, incluyendo

~~107~~
744

hipersensibilidad al contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, y enteropatía sensible al gluten (enfermedad de Celiac); psoriasis; dermatitis de contacto (incluyendo la que se debe a la hiedra venenosa); tiroiditis de Hashimoto;

5 síndrome de Sjogren; hipertiroidismo autoinmune, tal como enfermedad de Graves; enfermedad de Addison (enfermedad autoinmune de las glándulas adrenales); enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune); alopecia autoinmune; anemia

10 perniciosa; vitíligo; hipopituatarismo autoinmune; síndrome de Guillain-Barre; otras enfermedades autoinmunes; diversos tipos de cáncer, incluyendo tipos de cáncer donde las cinasas Lck u otras de la familia Src tales como Src se activan o sobre-expresan, tal como carcinoma y timoma de colon, y tipos de

15 cáncer donde la actividad de la cinasa de la familia Src facilita el crecimiento o supervivencia de un tumor; glomerulonefritis; enfermedad del suero; urticaria; enfermedades alérgicas tales como alergias respiratorias (asma, fiebre del heno, rinitis alérgica) o alergias de la

20 piel; escleracierma; micosis fungoides; respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de tensión respiratoria agudo y lesión por isquemia/reperfusión); dermatomiositis; alopecia areata; dermatitis actínica crónica; eczema; enfermedad de Behcet; palmoplanteris pustulosis;

25 gangrena Pyoderma; síndrome de Sezary; dermatitis atópica;

744/145

esclerosis sistémica; y morfea.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de cánceres tales como leucemia mielogenosa crónica (CML por sus siglas en Inglés), tumor estromal
5 gastrointestinal (GIST por sus siglas en Inglés), cáncer de pulmón de célula pequeña (SCLC por sus siglas en Inglés), cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC por sus siglas en Inglés), cáncer de ovarios, melanoma, mastocitosis, tumores de células de germen, leucemia mielogenosa aguda (AML por sus
10 siglas en Inglés), sarcomas pediátricos, cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer pancreático, cáncer de la próstata y otros conocidos por estar asociados con la proteína tirosina cinasa, tal como, por ejemplo, SRC, BCR-ABL y c-KIT. Los compuestos de la presente invención también son útiles en el
15 tratamiento de cánceres que son sensibles a y resistentes a los agentes quimioterapéuticos que se dirigen a BCR-ABL y c-KIT, tales como, por ejemplo, Gleevec® (STI-571).

En otra modalidad de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en conjunto con al menos un agente
20 antineoplástico.

Como se usa en la presente, la frase "agente anti-neoplástico" ó "agente anti-cáncer", es sinónimo con "agente quimioterapéutico" y/o "agente anti-proliferativo" y se refiere a compuestos que previenen el cáncer, o que las
25 células hiperproliferativas se multipliquen. Los agentes anti-

211/146

proliferativos previenen que las células de cáncer se multipliquen por: (1) interferir con la capacidad celular para replicar el ADN y (2) inducir la muerte celular y/o apoptosis en las células de cáncer.

- 5 Las clases de compuestos que pueden usarse como agentes citotóxicos anti-proliferativos y/o agentes antiproliferativos incluyen las siguientes:

Agentes alquilantes (incluyendo, sin limitación, mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos): mostaza de uracilo, clorometina, ciclofosfamida, (Cytosan®), ifosfamida, melfalan, clorambucilo, pipobroman, trietileno-melamina, trietilenotiofosforamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, y temozolomida.

- 15 Antimetabolitos (incluyendo, sin limitación, antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa): Metotrexato, 5-fluorouracil, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, y
20 gemcitabina.

Productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides vinca, antibióticos antitumor, enzimas, linfoquinas, y epipodofilotoxinas) : vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina,
25 epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel (paclitaxel está

147

comercialmente disponible como Taxol®), mitramicina, deoxicoformicina, mitomicina C, L-Asparaginasa, interferones (especialmente IFN-a), Etopósido, y Tenipósido.

Otros agentes citotóxicos anti-poliferativos y/o agentes
5 anti-proliferativos son navelbena, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida, y droloxafina.

La frase "terapia de radiación" incluye, pero no se limita a, rayos X o rayos gamma que se administran desde ya
10 sea una fuente aplicada externamente, tal como un haz o por implante de pequeñas fuentes radioactivas. La terapia de radiación puede ser útil en combinación con el compuesto de la presente invención.

Lo siguiente también puede ser útil cuando se administra
15 en combinación con el compuesto de la presente invención.

Agentes que afectan en microtúbulo que interfieren en la mitosis celular y son bien conocidos en el arte por su actividad citotóxica antiproliferativa. Los agentes que afectan en microtúbulo útiles en la invención incluyen, pero
20 no se limitan a, alocolquicina (NSC 406042), halicondrina B (NSC 609395), colquicina (NSC 757), derivados de colquicina (por ejemplo, NSC 33410), dolastatina 10 (NSC 376128), maytansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel (Taxol®, NSC 125973), derivados de Taxol® (por ejemplo,
25 derivados (por ejemplo, NSC 608832), tiocolquicina NSC

~~147~~
148

361792), tritil cisteina (NSC 83265), sulfato de vinblastina (NSC 49842), sulfato de vicristina (NSC 67574), epotilonas sintéticas y naturales que incluyen pero no se limitan a, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, 5 desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17 oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (descrito en la patente EUA 6,262,094, publicada el 17 de 10 julio del 2001), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7-11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecan-5,9-diona (descrita en USSN 09/506,481 presentada el 17 de febrero del 2000, y ejemplo 7 y 8 en la presente), [1S- 15 [1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17oxabicyclo[14.1.0]-heptadecan-5,9-diona, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-dihidroxi- 20 8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona, y derivados de los mismos; y otros agentes que rompen el microtúbulo. Los agentes antineoplásticos adicionales incluyen, discodermolida (ver Service, (1996) Science, 274:2009) estramustina, nocodazol, MAP4, y similares. 25 Los ejemplos de tales agentes también se describen en la

~~11/11/14~~
149

literatura científica y de patente, ver, por ejemplo, Bulinski
(1997) J. Cell Sci. 110:3055-3064; Panda (1997) Proc. Natl.
Acad. Sci. USA 94:10560-10564; Muhlradt (1997) Cancer Res.
57:3344-3346; Nicolaou (1997) Nature 387:268-272; Vasquez
5 (1997) Mol. Biol. Cell. 8:973-985; Panda (1996) J. Biol. Chem
271:29807-29812.

En casos en donde se desea dar células aberrantemente
proliferativas quiescentes en conjunto con o antes del
tratamiento con los métodos quimioterapéuticos de la
10 invención, las hormonas y esteroides (incluyendo análogos
sintéticos): 17a-Etinilestradiol, Dietilestilbestrol,
Testosterona, prednisona, Fluoximesterona, Dromoestanolona
propionato, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona,
Metil-testosterona, Prednisolona, Triamcinolona,
15 hlorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, aminoglutimida,
Estramustina, Medroxiprogesteronacetato, Leuprolido,
Flutamida, Toremifeno, Zoladex también pueden administrarse al
paciente.

También son apropiados para usarse en los métodos
20 quimioterapéuticos de combinación de la invención los
antiangiogénicos tales como los inhibidores de matriz de
metaloproteinasa, y otros inhibidores VEGF, tal como
anticuerpos anti-VEGF y moléculas pequeñas tales como ZD6474 y
SU6668 también se incluyen. Los anticuerpos anti-Her2 de
25 Genetech también pueden utilizarse. Un inhibidor EGFR

~~100~~
150

apropiado es EKB-569 (un inhibidor irreversible). También se incluyen el anticuerpo C225 de Imclone inmunoespecífico para el EGFR, e inhibidores src.

También es apropiado para usarse como un agente
5 citostático antiproliferativo el CasodexTM, que vuelve a los carcinomas dependientes del andrógeno no proliferativos. Aún otro ejemplo del agente citostático es el antiestrógeno Tamoxifen que inhibe la proliferación o crecimiento del cáncer de mama dependiente del estrógeno. Los inhibidores de la
10 transducción de señales proliferativas celulares son agentes citostáticos. Los ejemplos son inhibidores del factor de crecimiento epidermal, inhibidores Her-2, inhibidores de la cinasa MEK-1, inhibidores de la cinasa MAPK, inhibidores PI3, inhibidores de la cinasa Src e inhibidores PDGF.

15 Como se menciona, ciertos agentes anti-proliferativos son agentes anti-angiogénicos y antivascu^lares y, al interrumpir el flujo sanguíneo a tumores sólidos, vuelven a las células cancerosas quiescentes al privarlas de sus nutrientes. El castrado, que también vuelve a los carcinomas dependientes del
20 andrógeno no proliferativos, también puede utilizarse. La inanición por medios diferentes a la interrupción de flujo sanguíneo es otro ejemplo de un agente citostático. Una clase particular de agentes citostáticos antivascu^lares son las combretastatinas. Otros agentes citostáticos ejemplares
25 incluyen inhibidores de cinasa MET, inhibidores de la cinasa

151

MAP, inhibidores del receptor y no receptor de tirosina cinasa, inhibidores de la señalización de integrina e inhibidores de los receptores de factor de crecimiento tipo insulina.

5 También son apropiados las antraciclinas (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina), citarabina (ara-C; Cytosar-U®); 6-tioguanina (Tabloid®), mitoxantrona (Novantrona® y etoposido (VePesid®), amsacrina (AMSA), y todos los ácidos trans retinoicos (ATRA).

10 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en combinación con inhibidores BCR-ABL tales como, pero no se limitan a, Gleevec® (imatinib, STI-571) o AM-107).

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en combinación con compuestos anti-cáncer tales como

15 fentanilo, doxorubicina, interferon alfa-n3, palonosetron dolasetron anastrozol, exemestano, bevacizumab, bicalutamida, cisplatina, dacarbazina, citarabina, clonidina, epirubicina, levamisol, toremifeno, fulvestrant, letrozol, tamsulosin, nitrato de galio, trastuzumab, altretamina, hidroxycarbamida,

20 ifosfamida, interferon alfacon-1, gefitinib, granisetron, leuprorelin, dronabinol, megestrol, petidina, prometazina, morfina, vinorelbina, pegfilgrastim, filgrastim, nilutamida, tietilperazina, leuprorelin, pegaspargase, muromonab-CD3, porfimer de sodio, cisplatina, abarelix, capromab, samario

25 SM153 lexicidronam, paclitaxel, docetaxel, etopósido,

152

triptorelin, valrubicin, nofetumomab merpentan tecnetio 99m Tc, vincristina, capecitabina, estreptozocina y ondansetron.

De esta manera, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una variedad de cánceres, que incluyen,

5 pero no se limitan a:

carcinoma que incluye el de la vejiga (incluyendo cáncer de vejiga y metastático), mama, colón (que incluye cáncer colorectal), riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña y no pequeña y adenocarcinoma de
10 pulmón), ovario, próstata, testículo, tracto genitourinario, sistema linfático, recto, laringe, páncreas (incluyendo carcinoma pancreático exocrino), esófago, estómago, vesícula biliar, cérvico, tiroides y piel (incluyendo carcinoma de célula escamosa).

15 tumores hemapoyéticos de línea linfoide que incluyen leucemia, leucemia linfocitica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de célula vellosa, linfoma histiocítico y linfoma de Burketts;

20 tumores hematopoyéticos de línea mieloide que incluyen leucemias mielogenosas crónicas y agudas, síndrome mielodisplástico, leucemia mieloide, y leucemia promielocítica;

tumores del sistema nervioso central y periférico que
25 incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas;

tumores de origen mesenquimal que incluyen fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, y osteosarcoma; y

otros tumores que incluyen melanoma, xenaderma pigmentoso, queratoactanoma, seminoma, cáncer folicular de tiroide, y teratocarcinoma.

La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una variedad de enfermedades proliferativas no cancerosas. La invención se usa para tratar GIST, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de colón, NSCLC, CML y ALL, sarcoma y varios cánceres pediátricos.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la proteína tirosina cinasa y como tales son útiles en el tratamiento de trastornos inmunológicos además de trastornos oncológicos. La patente de EUA No. 6,596,746 describe la utilidad del compuesto en trastornos inmunológicos y por ellos se incorpora para referencia por la descripción del compuesto en tales trastornos inmunológicos.

La presente invención también abarca una composición farmacéutica usada en el tratamiento de cáncer, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de las combinaciones de esta invención con o sin portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprende un agente o agentes anti-proliferativos, un compuesto de la fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable. Los métodos abarcan el

154

uso del agente neoplástico en combinación con el compuesto de la fórmula I. Las composiciones de la presente invención pueden comprender además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales tales como alúmina, estabilizadores, agentes antimicrobios, amortiguantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, adyuvantes y similares. Los agentes antineoplásticos, compuestos de la fórmula I y composiciones de la presente invención pueden administrarse oralmente o parenteralmente incluyendo las rutas de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos obtenidos con el proceso inventivo para preparar además composiciones farmacéuticas capaces de tratar condiciones asociadas con la cinasa Src, que incluyen las condiciones descritas arriba. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse al emplear vehículos sólidos y líquidos, convencionales o diluyentes, así como aditivos farmacéuticos al tipo apropiado al tipo de administración deseado (por ejemplo excipientes, aglutinantes, conservadores, estabilizantes, saborizantes, etc.) de conformidad con la técnicas tales como aquellas bien conocidas en el arte de formulaciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por

1.77
155

cualquier medio para la condición tratada, que depende de la necesidad para el tratamiento de sitio específico o cantidad de fármaco a administrarse. La administración tópica generalmente se prefiere para enfermedades relacionadas con la piel y el tratamiento sistemático preferido para condiciones cancerosos o precancerosas, no obstante que se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I pueden entregarse oralmente, tal como en forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; tópicamente, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraesternal (por ejemplo como suspensiones o soluciones, inyectables, estériles, acuosas o no acuosas); nasalmente tal como por inhalación de rocío; tópicamente, tal como en forma de una crema o ungüento; rectalmente tal como en forma de supositorios; o liposomalmente. Las formulaciones unitarias de dosis que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos pueden administrarse. Los compuestos de la fórmula I preparados de conformidad con el proceso inventivo, pueden administrarse en forma apropiada para su liberación inmediata o su liberación prolongada. La liberación inmediata o liberación prolongada puede realizarse con composiciones farmacéuticas apropiadas o, como en el caso de

~~111~~
156

liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones ejemplares para administración tópica incluyen un portador tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como un aumentador de la viscosidad, y edulcorantes o agentes saborizantes tales como aquellos conocidos en el arte; y las tabletas de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio, y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, agentes de dilución, desintegrantes, diluyentes y lubricantes como aquellos conocidos en el arte. Los compuestos de la fórmula I también pueden administrarse oralmente por administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con tabletas secadas por congelación, comprimidas o moldeadas. Las composiciones ejemplares pueden incluir diluyentes de rápida disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrina. También se incluyen en tales formulaciones los excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilen glicoles (PEG); un excipiente auxiliar para ayudar a la adhesión mucosal tal como

~~11/10~~
157

hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), celulosa de carboximetil de sodio (SCMC), y/o copolímero anhídrido maléico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tal como el copolímero 5 poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). Los lubricantes, agentes mejoradores de flujo, sabores, agentes colorantes y estabilizadores también se pueden agregar para facilidad de fabricación y uso.

Las composiciones ejemplares para aerosol nasal o 10 administración por inhalación incluyen soluciones que pueden contener por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de la absorción para mejorar la absorción y/o biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como aquellos conocidos en 15 el arte.

Las composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener por ejemplo diluyentes o solventes 20 parenteralmente aceptables no tóxicos tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes adecuados dispersantes, humectantes y de suspensión, que incluyen, mono o diglicéridos sintéticos incluyendo ácido oleico.

Las composiciones ejemplares para administración rectal 25 incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo,

477
158

excipientes adecuados no irritantes tal como manteca da cacao, ésteres sintéticos de diglicéridos o polietilen glicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

- 5 La cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) se puede determinar por alguien de experiencia ordinaria en la técnica e incluye cantidades ejemplares de dosis para un mamífero desde alrededor de 0.05 hasta 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que se puede administrar
- 10 en una dosis sencilla o en forma de dosis divididas sencillas, tales como desde 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosis para cualquier sujeto en particular se puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto
- 15 específico empleado, la estabilidad metabólica, y la acción de duración de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y severidad de la condición en particular. Los sujetos
- 20 preferidos para tratamiento incluyen animales más preferiblemente especies de mamíferos tales como humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Así, cuando el término "paciente" se usa en la presente, este término pretende incluir todos los sujetos, más
- 25 preferiblemente especies de mamíferos que son afectadas por la
-

112
159

mediación de los niveles de la Src cinasa.

Los compuestos dentro del alcance de fórmula I se pueden probar como actividad como inhibidores de las proteínas cinasas usando los ensayos abajo descritos o variaciones de los mismos que están dentro del nivel de experiencia ordinaria en la técnica.

Ensayos celulares

(1). Fosforilación celular de tirosina

Se incuban células T de Jurkat con el compuesto de prueba y entonces se estimulan por la adición del anticuerpo al CD3 (anticuerpo monoclonal G19-4). Las células se lisan después de 4 minutos o a otro tiempo deseado, por la adición de solución amortiguadora de lisis que contiene NP-40 detergente. La fosforilación de las proteínas se detecta por inmunomanchado anti-fosfotirosina. La detección de la fosforilación de las proteínas específicas de interés, tal como ZAP-70, se detecta por la inmunoprecipitación con anticuerpo anti-ZAP-70 seguido por el inmunomanchado anti-fosfotirosina. Tales procedimientos se describen en Schieven G. L., Mittler, R. S., Nadler, S. G., Kirihara, J. M., Bolen, J. B., Kanner, S. B., y Ledbetter, J. A., "ZAP-70 tyrosine kinase, CD45 and T cell receptor involvement in W y H₂O₂ induced T cell signal transduction", J. Biol. Chem., 269, 20718-20726 (1994), y las referencias incorporadas en la presente. Los inhibidores de Lck inhiben la fosforilación de tirosina de proteínas celulares inducidas por

274
160

los anticuerpos anti-CD3.

Para la preparación del G19-4, ver Hansen, J. A., Martin, P. J., Beatty, P. G., Clark, E. A., y Ledbetter, J. A., "Human T lymphocyte cell surface molecules defined by the workshop
5 monoclonal antibodies", en Luekocyte Typing I, A. Bernard, J. Boumsell, J. Dausett, C. Milstein, y S. Schlossman, eds. (New York: Springer Verlag), páginas 195-212 (1984); y Ledbetter, J. A., June, C.H., Rabinovitch, P. S., Grossman, A., Tsu, T. T., e Imboden, J. B., "Signal transduction through CD4
10 receptors: stimulatory vs. inhibitory activity is regulated by CD4 proximity to the CD3/T cell receptor", Eur., J. Immunol., 18, 525 (1988).

(2). Ensayo de calcio

La movilización de los inhibidores de Lck que bloquean el
15 calcio en las células T se estimula con los anticuerpos anti-CD3. Las células se cargan con el tinte indicador de calcio indo-1, tratado con un anticuerpo anti-CD3 tal como el anticuerpo monoclonal G19-4, y la movilización del calcio se mide usando citometría de flujo registrando cambios en la
20 relación azul/violeta del indo-1 como se describe en Schieven, G. L., Mittler, R. S., Nadler, S. G., Kirihara, J. M., Bolen, J. B., Kanner, S. B., y Ledbetter, J. A., "ZAP-70 tyrosine kinase, CD45 and T cell receptor involvement in W and H₂O₂ induced T cell signal transduction", J. Biol. Chem., 269, 20718-20726 (1994), y
25 las referencias incorporadas en la presente.

1052
161

(3). Ensayos de proliferación

Los inhibidores de Lck inhiben la proliferación de células T de la sangre periférica humana normal para crecer con anticuerpo anti-CD3 más anti-CD28. Se recubre una placa de 5 96 pozos con un anticuerpo monoclonal para CD3 (tal como G19-4), el anticuerpo se permite que se una, y entonces la placa se lava. El anticuerpo unido a la placa sirve para estimular las células. Se agregan células T de la sangre periférica humana normal a los pozos junto con el compuesto de prueba más 10 anticuerpo anti-CD28 para proporcionar una co-estimulación. Después de un periodo de tiempo deseado (por ejemplo, 3 días), se agrega la [3H]-timidina a las células, y después de una incubación adicional para permitir la incorporación de etiquetas en el ADN recientemente sintetizado, las células se 15 cosechan y se cuentan en un contador de escintilación para medir la proliferación de células.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no se interpretará como una limitación de ésta.

EJEMPLOS

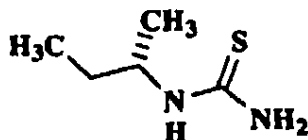
20

Ejemplo 1

Preparación del intermediario:

(S)-1-sec-Butiltiourea

25

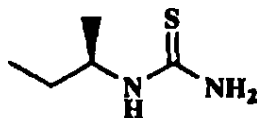


~~161~~
162

A una solución de S-sec-butil-amina (7.31 g, 0.1 mol) en cloroformo (80 mL) a 0°C se agregó lentamente isotiocianato de benzoilo (13.44 mL, 0.1 mol). La mezcla se permitió entibiar hasta 10°C y se agitó durante 10 minutos. El solvente se
5 removió luego bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en MeOH (80 mL). Una solución acuosa (10 mL) de NaOH (4 g, 0.1 mol) se agregó a esta solución, y la mezcla se agitó a 60°C durante otras 2 horas. La MeOH se removió luego bajo presión reducida, y el residuo se agitó en agua (50 mL). El
10 precipitado se colectó por filtración al vacío y se secó para proporcionar S-1-sec-butil-tiourea (12.2 g, 92% de rendimiento). Pf 133-134°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ 7.40 (s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.81 (d, J=7.7 Hz, 3H); ¹³C RMN
15 (125 MHz, DMSO-D₆) δ 182.5, 50.8, 28.8, 19.9, 10.3; EMBR m/z 133.2 (M+H); Análisis calculado para C₅H₁₂N₂S: C, 45.41; H, 9.14; N, 21.18; S, 24.25. Encontrado: C, 45.49; H, 8.88; N, 21.32; S, 24.27.

Ejemplo 2

20 Preparación del intermediario: (R)-1-sec-Butiltiourea



(R)-1-sec-Butiltiourea se preparó en 92% de rendimiento de
25 conformidad con el método general resumido por el Ejemplo 1. pf

~~162~~ 163

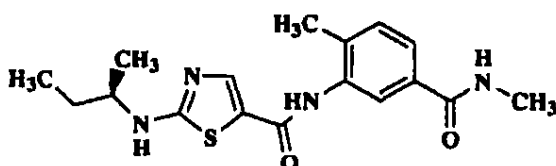
133-134°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 0.80 (m, 3H, J=7.7), 1.02 (d, 3H, J=6.1), 1.41 (m, 2H), (3.40, 4.04) (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.20 (s, br, 1H), 7.39 (d, 1H, J=7.2); ¹³C RMN (500 MHz, DMSO) δ: 10.00, 19.56, 28.50, 50.20, 182.00; m/z 133.23 (M+H);

5 Análisis calculado para C₅H₁₂N₂S: C, 45.41, H, 9.14.; N, 21.18; S, 24.25. Encontrado: C, 45.32; H, 9.15; N, 21.14; S, 24.38.

Ejemplo 3

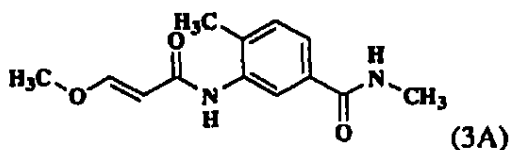
Preparación de:

10



3A.

15



20

25

A una solución de clorhidrato de 3-amino-N-metil-4-metilbenzamida (1.0 g, 5 mmol) en acetona (10 mL) a 0°C se agregó piridina (1.2 mL, 15 mmol) gota a gota por medio de una jeringa. El cloruro de 3-metoxiacrililoilo (0.72 mL, 6.5 mmol) se agregó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se enfrió nuevamente a 0°C y HCl 1N (1.5 mL) se agregó gota a gota por medio de una pipeta. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, luego se agregó agua (8.5 mL) por medio de un embudo de adición. La acetona se removi6 in vacuo y la solución resultante se agitó durante 4

105/164

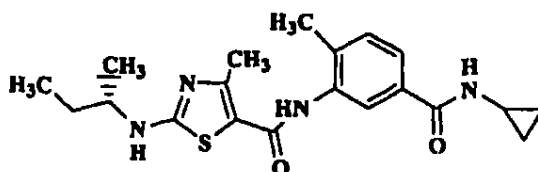
horas. La cristalización inició dentro de 15 minutos. Después de agitar durante 4 horas, el recipiente se enfrió en un baño de hielo durante 30 minutos, se filtró y enjuagó con agua enfriada en hielo (2 x 3 mL) para dar el compuesto 3A (0.99 g, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.05 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.47 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.54 (d, J=4.7 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H); CLAR tr 2.28 minutos (Condición A).

10 3B. Ejemplo 3

A un RBF 50 mL que contiene el compuesto 3A anterior (0.5 g, 2.0 mmol) se agregó THF (2.5 mL) y agua (2 mL), seguido por NBS (0.40 g, 2.22 mmol), y la solución se agitó durante 90 minutos. La R-sec-butiltiourea (Ej. 2) (267 mg), se agregó, y la solución se calentó a 75°C durante 8 horas. El NH₄OH concentrado se agregó para ajustar el pH a 10 seguido por la adición de EtOH (15 mL). Se agregó agua (15 mL) y la suspensión espesa se agitó durante 16 horas, se filtró y se lavó con agua para dar el Ejemplo 3 como un sólido café ligero (0.48 g, 69% de rendimiento, 98% pureza). EM 347.1; CLAR 2.59.

Ejemplo 4

Preparación de:



165

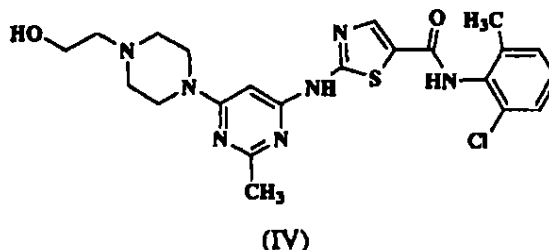
El Ejemplo 4 se preparó siguiendo los métodos del Ejemplo 3 pero usando la benzamida de acrílo apropiada y el Ejemplo 1.

Ejemplo 5

Preparación de:

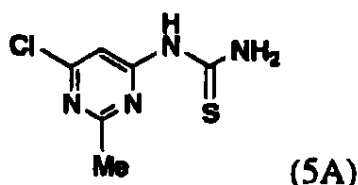
5 N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-(4-(3-hidroxi-etil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida (El compuesto de la fórmula (IV))

10



5A. 1-(6-Cloro-2-metilpirimidin-4-il)tiourea

15



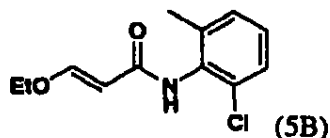
A una suspensión espesa agitada de 4-amino-5-cloro-2-metilpirimidina (6.13 g, 42.7 mmol) en THF (24 mL) se agregó isotiocianatoformiato de etilo (7.5 mL, 63.6 mmol), y la
20 mezcla se calentó a reflujo. Después de 5 horas, otra porción de formiato de etil isotiocianato (1.0 mL, 8.5 mmol) se agregó y después de 10 horas, una porción final (1.5 mL, 12.7 mmol) se agregó y la mezcla se agitó 6 horas más. La suspensión espesa se evaporó bajo vacío para remover la mayoría del
25 solvente y heptano (6 mL) se agregó al residuo. El sólido se

~~167~~ 166

colectó por filtración al vacío y se lavó con heptano (2 x 5 mL) dando 8.01 g (68% de rendimiento) del intermediario 6-cloro-2-metilpirimidin-4-ilcarbamotioilcarbamato de etilo.

Una solución de 6-cloro-2-metilpirimidin-4-ilcarbamotioilcarbamato de etilo (275 mg, 1.0 mmol) e hidróxido de sodio 1N (3.5 eq) se calentó y agitó a 50°C durante 2 horas. La suspensión espesa resultante se enfrió a 20-22°C. El sólido se colectó por filtración al vacío, se lavó con agua, y se secó para dar 185 mg de 1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)tiourea (91% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.51 (s, 3H), 7.05 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.91 (s, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) δ: 25.25, 104.56, 159.19, 159.33, 167.36, 180.91.

15 **5B.** (E)-N-(2-Cloro-6-metilfenil)-3-etoxiacrilamida

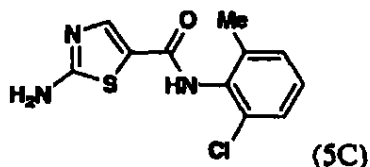


A una solución agitada fría de 2-cloro-6-metilanilina (59.5 g 0.42 mol) y piridina (68 mL, 0.63 mol) en THF (600 mL) se agregó cloruro 3-etoxiacrililoilo (84.7 g, 0.63 mol) lentamente manteniendo a temperatura a 0-5°C. La mezcla se entibió luego y agitó durante 2 horas a 20°C. El ácido clorhídrico (1N, 115 mL) se agregó a 0-10°C. La mezcla se diluyó con agua (310 mL) y la solución resultante se concentró

167

bajo vacío a una mezcla espesa. La suspensión espesa se diluyó con tolueno (275 mL) y se agitó durante 15 minutos a 20-22°C luego 1 hora a 0°C. El sólido se colectó por filtración al vacío, se lavó con agua (2 x 75 mL) y se secó para dar 74.1 g (73.6% de rendimiento) de (E)-N-(2-cloro-6-metilfenil) -3-etoxiacrilamida). ¹H RMN (400 Hz, DMSO-d₆) δ 1.26 (t, 3H, J=7 Hz), 2.15 (s, 3H), 3.94 (q, 2H, J=7 Hz), 5.58 (d, 1H, J=12.4 Hz), 7.10-7.27 (m, 2H, J=7.5 Hz), 7.27-7.37 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.45 (d, 1H, J=12.4 Hz), 9.28 (s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.57, 18.96, 67.17, 97.99, 126.80, 127.44, 129.07, 131.32, 132.89, 138.25, 161.09, 165.36.

5C. 2-Amino-N-(2-cloro-6-metilfenil)tiazol-5-carboxamida



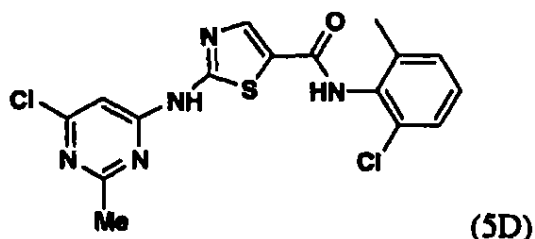
A una mezcla del compuesto 5B (5.00 g, 20.86 mmol) en 1,4-dioxano (27 mL) y agua (27 mL) se agregó NBS (4.08 g, 22.9 mmol) a -10 hasta 0°C. La suspensión espesa se entibió y agitó a 20-22°C durante 3 horas. Tiourea (1.60 g, 21 mmol) se agregó y la mezcla se calentó a 80°C. Después de 2 horas, la solución resultante se enfrió a 20-22°C y se agregó gota a gota hidróxido de amonio concentrado (4.2 mL). La suspensión espesa resultante se concentró bajo vacío hasta alrededor de la mitad del volumen y se enfrió a 0-5°C. El sólido se colectó por filtración al vacío, se lavó con agua fría (10 mL), y se secó

~~168~~
168

para dar 5.3 g (94.9% de rendimiento) de 2-amino-N-(2-cloro-6-metilfenil)tiazol-5-carboxamida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.19 (s, 3H), 7.09-7.29 (m, 2H, $J=7.5$), 7.29-7.43 (d, 1H, $J=7.5$), 7.61 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 18.18, 120.63, 126.84, 127.90, 128.86, 132.41, 133.63, 138.76, 142.88, 159.45, 172.02.

5D. 2-(6-Cloro-2-metilpirimidin-4-ilamino)-N-(2-cloro-6-metilfenil) tiazol-5-carboxamida

10



A una solución agitada del compuesto 5C (5.00 g, 18.67 mmol) y 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (3.65 g, 22.4/mmol) en THF (65 mL) se agregó una solución 30% en peso de t-butoxido de sodio en THF (21.1 g, 65.36 mmol) lentamente con enfriamiento hasta mantener la temperatura a 10-20°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se enfrió a 0-5°C. El ácido clorhídrico, 2N (21.5 mL) se agregó lentamente y la mezcla se agitó 1.75 h a 0-5°C. El sólido se colectó por filtración al vacío, se lavó con agua (15 mL) y se secó para dar 6.63 g (86.4% de rendimiento) del compuesto **5D**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.23 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.18-7.34 (m, 2H, $J=7.5$), 7.34-7.46 (d, 1H, $J=7.5$), 8.31 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.25 (s, 1H).

~~167~~
169

5E. Ejemplo 5

A una mezcla del compuesto 5D (4.00 g, 10.14 mmol) e hidroxietilpiperazina (6.60 g, 50.69 mmol) en n-butanol (40 mL) se agregó DIPEA (3.53 mL, 20.26 mmol). La suspensión
5 espesa se calentó a 118°C durante 4.5 horas, luego se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. El sólido se colectó por filtración al vacío, se lavó con n-butanol (5 mL), y se secó. El producto (5.11 g) se disolvió en 80% EtOH-H₂O caliente (80 mL), y la solución se clarificó por filtración.
10 La solución caliente se diluyó lentamente con agua (15 mL) y se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. El sólido se colectó por filtración al vacío, se lavó con 50% etanol-agua (5 mL) y se secó proporcionando 4.27 g (83.2% de rendimiento) de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-(4-(3-hidroxietil)piperazin-
15 1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida como monohidrato. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.42 (t, 2H, J=6), 2.48 (t, 4H, J=6.3), 3.50 (m, 4H), 3.53 (q, 2H, J=6), 4.45 (t, 1H, J=5.3), 6.04 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, J=7.6), 7.27 (dd, 1H, J=7.6, 1.7) 7.40 (dd, 1H, J=7.6,
20 1.7), 8.21 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 11.47.

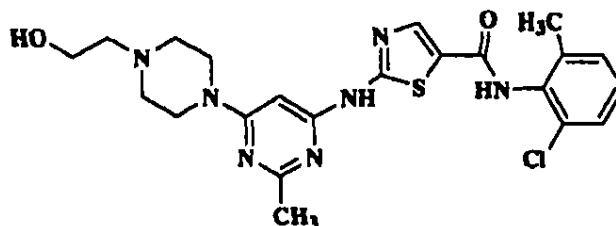
164

170

EJEMPLO 6

Preparación de:

N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-(4-(3-
hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino) tiazol-
5-carboxamic



(IV)

A una suspensión espesa de (E)-N-(2-cloro-6-metilfenil)-
3-etoxiacrilamida 5B (120 mg, 0.50 mmol) en THF (0.75 ml) y
agua (0.5 mL) se agregó NBS (98 mg, 0.55 mmol) a 0°C. La
mezcla se entibió y agitó a 20-22°C durante 3 horas. A esto se
agregó 1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)tiourea 5A (100 mg,
0.49 mmol), y la suspensión espesa se calentó y agitó a
reflujo durante .2 horas. La suspensión espesa se enfrió a 20-
22°C y el sólido se colectó por filtración al vacío dando 140
mg (71% de rendimiento) de 2-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-
ilamino)-N-(2-cloro-6-metilfenil) tiazol-5-carboxamida 5D. ¹H
RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 6.94 (s,
1H), 7.18-7.34 (m, 2H, J=7.5), 7.34-7.46 (d, 1H, J=7.5), 8.31
(s, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.25 (s, 1H).

El compuesto 5D se elaboró para N-(2-cloro-6-metilfenil)-
2-(6-(4-(3-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-
ilamino) tiazol-5-carboxamida, siguiendo la Etapa 5E.

175

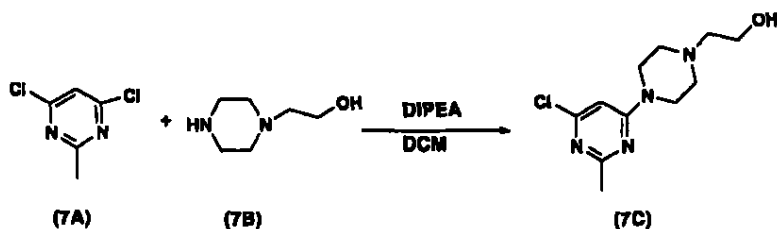
171

EJEMPLO 7

Preparación de:

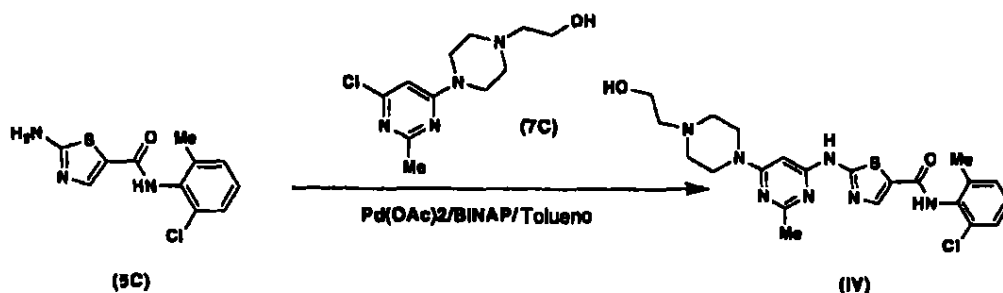
N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-(4-(3-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida

5 **7A.** 2-[4-(6-Cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanol



10 2-Piperazin-1-il-etanol (8.2 g, 63.1 mmol) se agregó a una
solución de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (5.2 g, 31.9 mmol) en
diclorometano (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó
durante 2 horas y trietilamina (0.9 ml) se agregó. La mezcla se
agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido
15 resultante se filtró. La torta se lavó con diclorometano (20 ml).
El filtrado se concentró para dar un aceite. Este aceite se secó
bajo alto vacío durante 20 horas para dar un sólido. Este sólido
se agitó con heptano (50 ml) a temperatura ambiente durante 5
horas. La filtración dio el 7C (8.13 g) como un sólido blanco.

20 **7B.** Ejemplo 7



25

~~77~~

172

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó el compuesto 5C (1.9 g, 7.1 mmol), compuesto 7C (1.5 g, 5.9 mmol), K_2CO_3 (16 g, 115.7 mmol), $Pd(OAc)_2$ (52 mg, 0.23 mmol) y BINAP (291 mg, 0.46 mmol). El matraz se colocó bajo vacío y se limpió con nitrógeno. Se agregó tolueno (60 ml). La suspensión se calentó a 100-110°C y se agitó a esta temperatura durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se aplicó a una columna de gel de sílice. La columna se eluyó primero con EtOAc, y luego con 10% de MeOH en EtOAc. Finalmente, la columna se lavó con solución de amoníaco 2M al 10% en MeOH/90% EtOAc. Las fracciones las cuales contenían el producto deseado se colectaron y concentraron para dar el compuesto IV como un sólido amarillo (2.3 g).

MÉTODOS ANALÍTICOS

Resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNES)

Todo las mediciones de C-13 RMN en estado sólido se hacen con un espectrómetro RMN 400 MHz, Bruker DSX-400. Se obtienen altos espectros de resolución usando desacoplamiento de protón de alto poder y la secuencia de pulso TPPM y amplitud de rampa de polarización cruzada (RAMP-CP) con giro de ángulo mágico (MAS) a aproximadamente 12 kHz (A.E. Bennett et al, J. Chem. Phys., 1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu and S.O. Smith, J. Magn. Reson. A., 1994, 110, 219-227). Aproximadamente 70 mg de la muestra, empacada en un rotor de zirconia diseñado con un bote se usó para cada experimento. Los cambios químicos (S) se

Handwritten signature
173

hacen con referencia a un adamanteno externo con la resonancia de alta frecuencia colocada a 38.56 ppm (W.L. Earl and D.L. VanderHart, J. Magn. Reson., 1982, 48, 35-54).

Difracción de polvo de rayos X

5 Un experto en la técnica apreciará que un patrón de difracción de rayos X se puede obtener con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, es generalmente conocido que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden variar
10 dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Se entenderá además que las intensidades relativas pueden también variar dependiendo de las condiciones experimentales y, en consecuencia, el orden exacto de la intensidad no se deberá tomar en cuenta. Adicionalmente, un error de medición del
15 ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional es típicamente alrededor de 5% o menos, y tal grado de error de medición debería ser tomado en cuenta como concerniente a los ángulos de difracción antes mencionados. Consecuentemente, se entenderá que las formas de cristal de la
20 invención actual no se limitan a las formas de cristal que proporcionan los patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X descritos en las figuras acompañantes descritas en la presente. Cualesquiera de las formas de cristal que
25 proporcionan patrones de difracción de rayos X

174

substancialmente idénticos a aquellos descritos en las figuras
acompañantes, caen dentro del alcance de la presente
invención. La capacidad para averiguar identidades
substanciales de patrones de difracción de rayos X está dentro
5 de la visión de alguien de experiencia ordinaria en la
técnica.

Los datos de difracción de polvo de rayos X para las
formas cristalina del Compuesto (IV) se obtienen usando
goniómetro de plataforma chi manual Bruker GADDS (BRUKER AXS,
10 Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 EUA) (siglas
en inglés de Sistema de Difracción Detector de Área General) .
Las muestras de polvo se colocan en capilares de vidrio de
pared delgada de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se hace
girar durante la colección de datos. La distancia muestra-
15 detector fue de 17 cm. La radiación fue Cu Ka (45kV 111mA,
 $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$). Los datos se colectaron para $3<2\theta<35^\circ$ con un
tiempo de exposición a la muestra de al menos 300 segundos.

Rayos X de Cristal Sencillo

Todos los datos de cristal sencillo se colectaron en un
20 sistema Kappa CCD 2000 Bruker-Nonius (BRUKER AXS, Inc., 5465
East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 EUA) usando radiación Cu
 $K\alpha$ ($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$) y se colectaron sólo para los factores de
polarización Lorentz. El índice y el procesamiento de la
medición de los datos de intensidad se llevaron a cabo con el
25 paquete de software HKL2000 (Otwinowski, Z & Minor, W. (1997)

TH

en *Macromolecular Crystallography*, eds. Carter, W.C. Jr & Sweet, R.M. (Academic, NY), Vol. 276, pp. 307-326) en el conjunto de programa de colección (Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hoof t, Nonius B.V., 1998).

Las estructuras se solucionan por métodos directos y se refinan con base en las reflexiones observadas usando ya sea el paquete de software SDP (SDP, siglas en inglés de Paquete de Determinación de Estructura, Enraf.Nonius, Bohemia NY 11716. Factores de dispersión, incluyendo f' y f'' , en el software SDP se toman de las "International Tables for Crystallography", Kynoch Press, Bromingham, Inglaterra, 1974; Vol IV, Tablas 2.2A y 2.3.1) con modificaciones locales menores o el paquete cristalográfico, MAXUS (conjunto de software de solución y refinamiento maXus: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland. MaXus: un programa de computadora para la solución y refinamiento de estructuras de cristal de datos de difracción).

Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) se refinan a través de la matriz completa menos cuadrada. La función minimizada en los refinamientos fue $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ donde w es una función de peso apropiada basada en errores en las intensidades observadas. Se

27/11/17
176

examinan los mapas de diferencias en todas las etapas de refinamiento. Se introducen los hidrógenos en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero los parámetros de hidrógeno no varían.

5 Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) se refinan a través de la matriz completa menos cuadrada. La función minimizada en los refinamientos fue $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ donde w es una función de peso
10 apropiada basada en errores en las intensidades observadas. Se examinan los mapas de diferencias en todas las etapas de refinamiento. Se introducen los hidrógenos en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero los parámetros de hidrógeno no varían.

15 Calorimetría de Barrido Diferencial

El instrumento DSC usado para probar las formas cristalinas fue un TA Instruments® modelo Q1000. La cámara de célula/muestra DSC se purgó con 100 ml/min de gas de nitrógeno de ultra alta pureza. El instrumento se calibró con indio de
20 alta pureza. La exactitud de la temperatura de muestra medida con este método están dentro de alrededor de $\pm 1^\circ\text{C}$, y el calor de fusión puede medirse con un error relativo de alrededor de $\pm 5\%$. La muestra se colocó en un receptáculo DSC de aluminio abierto y se midió nuevamente contra un
25 receptáculo de referencia vacío. Al menos 2 mg del polvo de

177

muestra se colocó en el fondo del receptáculo y se inclinó ligeramente para asegurar un buen contacto con el receptáculo. El peso de la muestra se midió exactamente y se registró hasta una centésima de un miligramo. El instrumento se programó para
5 calentarse a 10°C por minuto en un rango de temperatura entre 25 y 350°C.

El flujo de calor, que se normalizó por una muestra pesada, se agrupó contra la temperatura de muestra medida. Los datos se reportan en unidades de watts/gramos (W/g). El grupo
10 se hace con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo. El pico de fusión endotérmico se evaluó extrapolando la temperatura de inicio, temperatura pico, y calor de fusión en este análisis.

Análisis Termogravimétrico (TGA por sus siglas en Inglés)

15 El instrumento TGA usado para probar las formas cristalinas fue un TAINstruments modelo Q500. Las muestras de al menos 10 miligramos se analizaron a una relación de calentamiento de 10°C por minuto en el rango de temperatura entre 25°C y alrededor de 350°C.

20 EJEMPLO 8

Preparación de:

Monohidrato cristalino de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-(4-(3-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida (IV)

25 Un ejemplo del procedimiento de cristalización para

177
178

obtener la forma del monohidrato cristalino se muestra aquí:

Cargar 48 g del compuesto de la fórmula (IV).

Cargar aproximadamente 1056 mL (22 mL/g) de alcohol de etilo, u otro alcohol adecuado.

5 Cargar aproximadamente 144 mL de agua.

Disolver la suspensión por calentamiento a aproximadamente 75°C.

Opcional: pulir el filtro al transferir el compuesto de la fórmula (IV) solución a 75°C a través del filtro pre-
10 calentado y dentro del receptor.

Enjuagar el reactor de disolución y líneas de transferencias con una mezcla de 43 mL de etanol y 5 mL de agua.

Calentar los contenidos en el receptor a 75 - 80°C y
15 mantener a 75 - 80°C para alcanzar la disolución completa.

Cargar aproximadamente 384 mL de agua a una relación tal que la temperatura del baño se mantiene entre 75-80°C.

Enfriar a 75°C, y opcionalmente, cargar cristales de siembra de monohidrato. Los cristales de siembra no son
20 esenciales para obtener monohidrato, pero proporciona mejor control de la cristalización.

Enfriar a 70°C y mantener a 70°C durante ca. 1 hora. Enfriar desde 70 hasta 5°C durante 2 horas y mantener la temperatura entre 0 a 5°C por al menos 2 horas.

25 Filtrar la suspensión espesa de cristal.

~~178~~
179

Lavar la torta filtro con una mezcla de 96 mL de etanol y 96 mL de agua.

Secar el material a < 50°C bajo presión reducida hasta que el contenido de agua es de 3.4 a 4.1% por KF para
5 proporcionar 41 g (85 M%).

Alternativamente, el monohidrato se puede obtener por:

1) Una solución acuosa de la sal de acetato del compuesto IV se sembró con monohidrato y se calentó a 80°C para dar monohidrato voluminoso.

10 2) Una solución acuosa de la sal de acetato del compuesto IV se sembró con monohidrato. En reposo varios días a temperatura ambiente, se forma monohidrato voluminoso.

3) Una suspensión acuosa del compuesto IV se sembró con monohidrato y se calentó a 70°C durante 4 horas para dar
15 monohidrato voluminoso. En la ausencia de sembrado, una solución espesa acuosa del compuesto I quedó sin cambio después de 82 días a temperatura ambiente.

4) Una solución del compuesto IV en un solvente tal como NMP o DMS se trató con agua hasta que la solución se
20 volvió turbia y se mantuvo a 75-85°C durante varias horas. El monohidrato se aisló después de enfriar y filtrar.

5) Una solución del compuesto IV en etanol, butanol, y agua se calentó. Se agregaron sembrados de monohidrato a la solución caliente y luego se enfrió. El monohidrato se aisló
25 durante el enfriamiento y la filtración.

127
180

Alguien de habilidad ordinaria en el arte apreciará que el monohidrato del compuesto de la fórmula (IV) se puede representar por el XRPD como se muestra en la Figura 1 o por un muestreo representativo de picos como se muestra en la

5 Tabla 1.

Los picos representativos tomados de XRPD del monohidrato del compuesto de la fórmula (IV) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

	2-Theta	d(Å)	Altura
10	17.994	4.9257	915
	18.440	4.8075	338
	19.153	4.6301	644
	19.599	4.5258	361
	21.252	4.1774	148
15	24.462	3.6359	250
	25.901	3.4371	133
	28.052	3.1782	153

El XRPD también se caracteriza por la siguiente lista que comprende valores 2θ seleccionados del grupo que consiste de:

20 4.6 ± 0.2 , 11.2 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 23.6 ± 0.2 . El XRPD también se caracteriza por la lista de valores 2θ seleccionados del grupo que consiste de: 18.0 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 25.9 ± 0.2 , y 28.0 ± 0.2 .

181

Los datos de rayos X de cristal sencillo se obtienen a temperatura ambiente (+25°C). La estructura molecular se confirma como una forma de monohidrato del compuesto de la fórmula (IV).

5 Los siguientes parámetros de célula unitaria se obtienen por el monohidrato del compuesto de la fórmula (IV) a partir del análisis de rayos X a 25°C:

$$a(\text{\AA}) = 13.8632(7); b(\text{\AA}) = 9.3307(3); c(\text{\AA}) = 38.390(2);$$

$$V(\text{\AA}^3) 4965.9(4); Z' = 1; V_m = 621$$

10 Grupo de espacio Pbca

Moléculas/célula unitaria 8

Densidad (calculado) (g/cm³) 1.354

en donde Z' = número de moléculas de fármacos por unidad asimétrica. $V_m = V(\text{unidad de célula}) / Z$ (moléculas de fármaco por célula).

15

Los datos de rayos X de cristal sencillo se obtienen también a -50°C. La forma de monohidrato del compuesto de la fórmula (IV) se caracteriza por los parámetros de célula unitaria aproximadamente igual a lo siguiente:

20 Dimensiones de célula: $a(\text{\AA}) = 13.862(1);$

$$a(\text{\AA}) = 9.286(1);$$

$$c(\text{\AA}) = 38.143(2);$$

$$\text{Volumen} = 4910(1) \text{ \AA}^3$$

Grupo de espacio Pbca

25 Molécula/célula unitaria 8

~~181~~
182

Densidad (calculado) (g/cm^3) 1.300

en donde el compuesto está a una temperatura de alrededor de -50°C .

El XRPD simulado se calculó a partir de parámetros
5 atómicos refinados a temperatura ambiente.

El monohidrato del compuesto de la fórmula (IV) se representa por la DSC como se muestra en la Figura 2. La DSC se caracteriza por un pico amplio entre aproximadamente 95°C y 130°C . Este pico es amplio y variable y corresponde a la
10 pérdida de una agua de hidratación como se aprecia en la grafica TGA. La DSC también tiene un pico característico a aproximadamente 287°C el cual corresponde al mezclado de la forma deshidratada del compuesto de la fórmula (IV).

El TGA del monohidrato del compuesto de la fórmula (IV)
15 se muestra en la Figura 2 junto con el DSC. El TGA muestra una pérdida de peso de 3.48% de 50°C hasta 175°C . La pérdida de peso corresponde a una pérdida de una agua de hidratación del compuesto de la fórmula (IV).

El monohidrato también se puede preparar por cristalización
20 de los solventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, propanol, i-propanol, butanol, pentanol, y agua.

EJEMPLO 9

Preparación de:

Solvato de n-butanol cristalino de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-
25 (6-(4-(3-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-

183

ilamino) tiazol-5-carboxamida (IV)

El solvato de butanol cristalino del compuesto de la fórmula (IV) se prepara al disolver el compuesto (IV) en 1-butanol a reflujo (116-118°C) a una concentración de 5 aproximadamente 1 g/25 mL del solvente. Durante el enfriamiento, el solvato de butanol se cristaliza de la solución. Se filtra, se lava con butanol, y se seca.

Los siguientes parámetros de célula unitaria se obtienen a partir del análisis de rayos X para el solvato de butanol 10 cristalino, obtenido a temperatura ambiente:

$A(\text{\AA}) = 22.8102(6)$; $b(\text{\AA}) = 8.4691(3)$; $c(\text{\AA}) = 15.1436(5)$;

$V(\text{\AA}^3) = 2910.5(2)$; $Z' = 1$; $V_m = 728$

Grupo de espacio $P2_1/a$

Moléculas/célula unitaria 4

15 Densidad (calculado) (g/cm^3) 1.283

en donde Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica. $V_m = V(\text{unidad de célula}) / (Z \text{ moléculas de fármaco por célula})$.

Alguien de habilidad ordinaria en el arte apreciará que 20 el solvato de butanol del compuesto de la fórmula (IV) se puede representar por el XRPD como se muestra en la Figura 3 o por una muestra representativa de picos. Los picos representativos para el solvato de butanol cristalino son valores 20 de: 5.9 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 13.0 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , $24.1 \pm$ 25 0.2 , y 24.6 ± 0.2 .

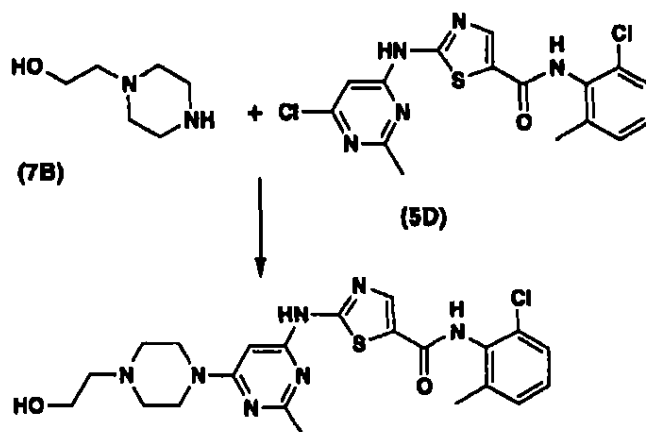
184

Ejemplo 10

Preparación de:

Solvato de etanol cristalino de N-(2-cloro-6-metilfenil)-
2-(6-(4-(3-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-
5 ilamino)tiazol-5-carboxamida (IV)

10



15

20

25

A un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó 4.00 g (10.1 mmol) de 5D (que contiene 2.3% área de 5C) 6.60 g (50.7 mmol) de 7B, 80 mL de n-butanol y 2.61 g (20.2 mmol) de DIPEA. La suspensión espesa resultante se calentó a 120°C y se mantiene a 120°C durante 4.5 h por lo cual el análisis CLAR muestra un % área relativo de 0.19 de 5D residual para el compuesto IV. La mezcla homogénea se enfrió a 20°C y se dejó agitar durante la noche. Los cristales resultantes se filtraron. La torta húmeda se lavó dos veces con porciones de 10 mL de n-butanol para proporcionar un producto cristalino blanco. El análisis CLAR mostró este material para contener 99.7% área del compuesto IV y 0.3% área de 5C.

La torta húmeda resultante se regresó al reactor de 100

185

mL, y se cargó con 56 mL (12 mL/g) de etanol grado 200. A 80°C se agregó 25 mL adicionales de etanol se agregó. A esta mezcla se agregó 10 mL de agua resultando en una disolución rápida. El calor se removió y la cristalización se observó a 75-77°C.

5 La suspensión espesa de cristal se enfrió además a 20°C y se filtró. La torta húmeda se lavó una vez con 10 mL de 1:1 etanol:agua y una vez con 10 mL de n-heptano. La torta húmeda contiene 1.0% de agua por KF y 8.10% de volátiles por LOD. El material se secó a 60°C/30 en Hg por 17 h para proporcionar

10 3.55 g (70 M%) del material que contiene sólo 0.19% de agua por KF, 99.87% área por CLAR. El espectro ¹H RMN, sin embargo reveló que el solvato de etanol se ha formado.

Los siguientes parámetros de célula unitaria se obtuvieron a partir de análisis de rayos X para el solvato de

15 etanol cristalino (di-etanolato), obtenido a -40°C:

$A(\text{\AA}) = 22.076(1)$; $b(\text{\AA}) = 8.9612(2)$; $c(\text{\AA}) = 16.8764(3)$;

$V(\text{\AA}^3) = 3031.1(1)$; $Z' = 1$; $V_m = 758$

Grupo de espacio $P2_1/a$

Moléculas/célula unitaria 4

20 Densidad (calculado) (g/cm³) 1.271

en donde $Z' =$ número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica
 $V_m = V(\text{unidad de célula}) / (Z \text{ moléculas de fármaco por célula})$.

Alguien de habilidad ordinaria en el arte apreciará que el solvato de etanol del compuesto de la fórmula (IV) se puede

25 representar por el XRPD como se muestra en la Figura 4 o por

186

una muestra representativa de picos. Los picos representativos para el solvato de etanol cristalino son valores 20 de: 5.8 ± 0.2 , 11.3 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 17.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , y 26.2 ± 0.2 .

5

Ejemplo 11

Preparación de:

N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-(4-(3-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)thiazol-5-carboxamida (IV)
cristalina (forma pura N-6)

10 A una mezcla del compuesto 5D (175.45 g, 0.445 mol) e hidroxietilpiperazina (289.67 g, 2.225 mol) en NMP (1168 mL) se agregó DIPEA (155 mL, 0.89 mol). La suspensión se calentó a 110°C (solución obtenida) durante 25 minutos, luego se enfrió hasta alrededor de 90°C . La solución caliente resultante se
15 agregó gota a gota a agua caliente (80°C) (8010) mL, manteniendo la temperatura a alrededor de 80°C . La suspensión resultante se agitó 15 minutos a 80°C luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El sólido se colectó por filtración al vacío, se lavó con agua (2x 1600 mL) y se secó
20 in vacuo a $55-60^{\circ}\text{C}$ proporcionando 192.45 g (88.7% de rendimiento) de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-(4-(3-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)thiazol-5-carboxamida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.24 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (t, 2H, $J=6$), 2.49 (t, 4H, $J=6.3$), 3.51 (m, 4H),
25 3.54 (q, 2H, $J=6$), 4.46 (t, 1H, $J=5.3$), 6.05 (s, 1H), 7.26 (t,

~~127~~
187

1H, J=7.6), 7.28 (dd, 1H, J=7.6, 1.7), 7.41 (dd, 1H, J=7.6, 1.7), 8.23 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 11.48. KFO.84; DSC: 285.25°C (inicio), 286.28°C (max) .

Los siguientes parámetros de unidad de célula se obtienen a partir del análisis de rayos X para el compuesto IV cristalino puro, obtenido a 23°C:

$a(\text{\AA}) = 22.957(1)$; $b(\text{\AA}) = 8.5830(5)$; $c(\text{\AA}) = 13.803(3)$;

$V(\text{\AA}^3) = 2521.0(5)$; $Z' = 1$; $V_m = 630$

Grupo de espacio $P2_1/a$

10 Moléculas/célula unitaria 4

Densidad (calculado) (g/cm³) 1.286

en donde Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica.

$V_m = V(\text{unidad de célula}) / (Z \text{ moléculas de fármaco por célula})$.

Alguien de habilidad ordinaria en el arte apreciará que la forma cristalina del compuesto de la fórmula (IV) se puede representar por la XRPD como se muestra en la Figura 5, o por una muestra representativa de picos. Los picos representativos para la forma pura cristalina (N-6) son valores 20 de: 6.8 ± 0.2 , 11.1 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 13.7 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 24.3 ± 0.2 , y 24.8 ± 0.2 .

Ejemplo 12

Preparación de:

N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-(4-(3-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida (IV)

25 (forma pura T1H1-7) cristalina

17A
188

El forma pura del título se puede preparar al calentar la forma de monohidrato del compuesto de la fórmula (IV) anterior de la temperatura de deshidratación.

Los siguientes parámetros de célula unitaria se obtienen a partir del análisis de rayos X por el compuesto IV (T1H1-7) cristalino puro, obtenido a 25°C:

$$A(\text{\AA}) = 13.4916; b(\text{\AA}) = 9.3992(2); c(\text{\AA}) = 38.817(1);$$

$$V(\text{\AA}^3) = 4922.4(3); Z' = 1; V_m = 615$$

Grupo de espacio Pbca

10 Densidad (calculado) (g/cm^3) 1.317

en donde Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica.
 $V_m = V(\text{unidad de célula}) / (Z \text{ moléculas de fármaco por célula})$.

Alguien de habilidad ordinaria en el arte apreciará que la forma cristalina pura (T1H1-7) del compuesto de la fórmula (IV) se puede representar por el XRPD como se muestra en la Figura 6, o por una muestra representativa de picos. Los picos representativos para la forma pura cristalina (T1H1-7)) son valores 2θ de: 8.0 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 11.2 ± 0.2 , 13.3 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 22.0 ± 0.2 .

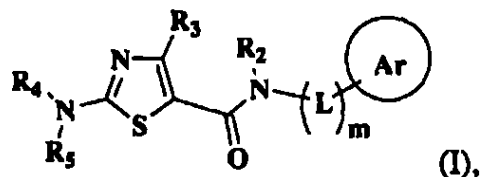
20 Obviamente, numerosas variaciones y modificaciones de la presente invención son posibles a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, se entenderá que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede practicarse de manera diferente a la que se describe
25 específicamente en la presente.

~~187~~
189

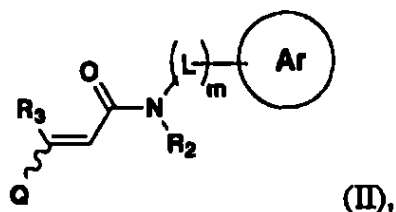
REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar un compuesto que tiene la fórmula (I),

5

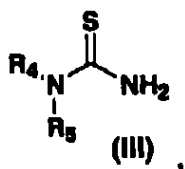


en donde L, Ar, R₂, R₃, R₄, R₅, y m son como se definen
abajo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un
10 compuesto que tiene la fórmula (II),



15 en donde Q es el grupo -O-P*, en donde P* se selecciona
de manera que, cuando se considera junto con el átomo de
oxígeno al cual P* se enlaza, Q es un grupo saliente, y Ar, L,
R₂, R₃, y m son como se definen a continuación,

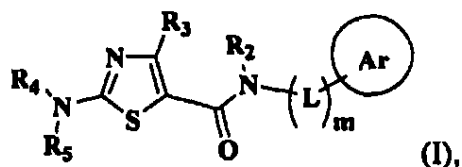
con un reactivo halogenante seguido por un compuesto de
20 tiourea que tiene la fórmula (III),



en donde, R₄ y R₅, son como se definen a continuación,
25 para proporcionar el compuesto de la fórmula (I),

184

190



en donde,

5 Ar es el mismo en las fórmulas (I) y (II) y es arilo o heteroarilo;

L es el mismo en las fórmulas (I) y (II) y es alquilenlo opcionalmente substituido;

10 R₂ es el mismo en las fórmulas (I) y (II), y se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclo;

15 R₃ es el mismo en las fórmulas (I) y (II), y se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo, alquilo, alquilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclo;

20 R₄ es (i) el mismo en cada una de las fórmulas (I) y (III), y (ii) es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido, alquinilo, alquinilo substituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclo, o alternativamente, R₄ se toma junto con R₅ para formar heteroarilo o heterociclo;

25 R₅ es (i) el mismo en cada una de las fórmulas (I) y (III), y (ii) es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, alquenilo, alquenilo substituido,

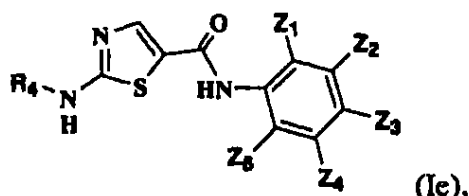
Handwritten signature

191

alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclo, o alternativamente, R_5 se toma junto con R_4 para formar heteroarilo o heterociclo; y

M es 0 ó 1.

5 2. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende preparar un compuesto de la fórmula (Ie),



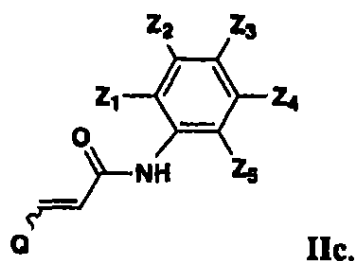
10

en donde Z_1 y Z_5 se seleccionan de hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxilo, y alcoxi;

Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan de hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, $C(=O)NR_8$, y/o $NR_8C(=O)$, en donde R_8 es

15 alquilo, cicloalquilo o heteroarilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula,

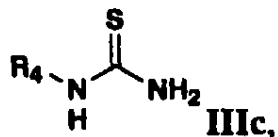


20

en donde Q es como se define en la reivindicación 1, y Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son como se definen arriba, con un reactivo halogenante seguido por un compuesto de tiourea que tiene la

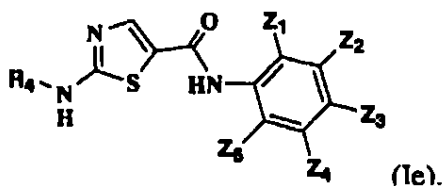
25 fórmula,

192

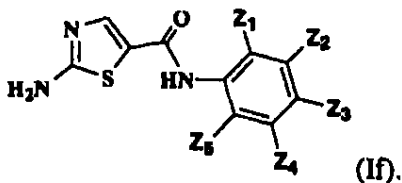


para proporcionar el compuesto que tiene la fórmula,

5

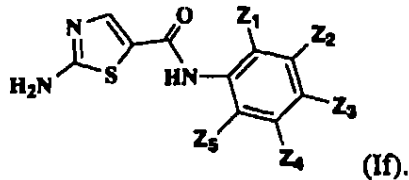


3. Proceso de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R₄ es hidrógeno, para proporcionar el
10 compuesto que tiene la fórmula (If),



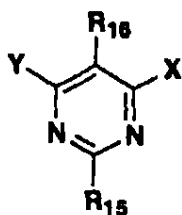
15

4. Proceso de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque comprende: hacer reaccionar el
compuesto de la fórmula



20

con un compuesto de pirimidina que tiene la fórmula,

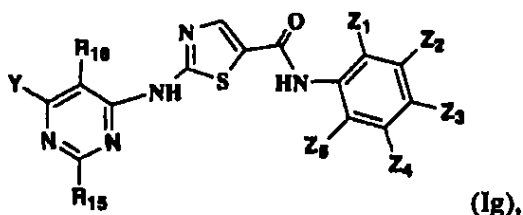


25

193

4a, en donde X e Y son grupos salientes, y R₁₅ y R₁₆ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido, para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula,

5

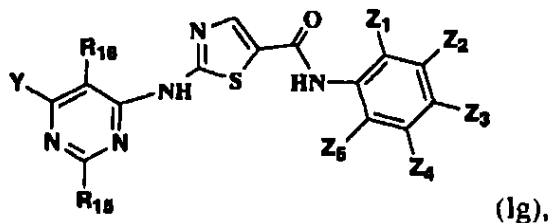


en donde Y, R₁₅, R₁₆, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son como se definen en la reivindicación 2.

10

5. Proceso de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula,

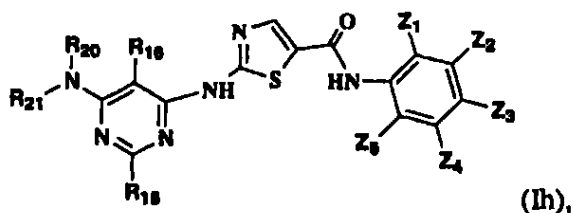
15



20

con una amina que tiene la fórmula NHR₂₀R₂₁, en donde R₂₀ y R₂₁ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, o R₂₀ y R₂₁ pueden tomarse juntos para formar un heterociclo, para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (Ih),

25



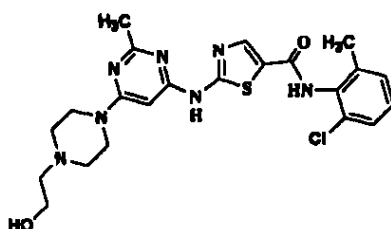
~~1007~~
194

en donde R_{15} , R_{16} , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , R_{20} y R_{21} son como se definen arriba.

6. Proceso de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la amina $NHR_{20}R_{21}$ es piperazina nuevamente
5 opcionalmente substituida con hidroxialquilo).

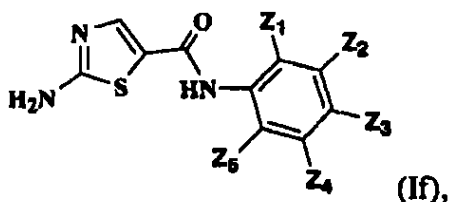
7. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende preparar el compuesto que tiene la fórmula,

10



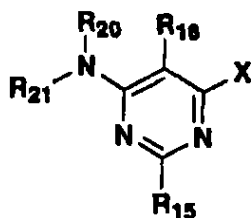
8. Proceso de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque comprende: hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (If),

15



en donde Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son como se definen en la
20 reivindicación 2, con un compuesto de pirimidina que tiene la fórmula,

25

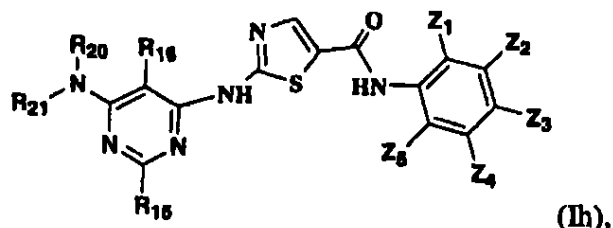


4b, en donde R_{15} y R_{16} son

~~195~~
195

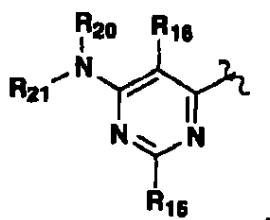
independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido, y R_{20} y R_{21} son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, o R_{20} y R_{21} puede tomarse juntos para formar un heterociclo;

para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (Ih).



en donde R_{15} , R_{16} , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , R_{20} y R_{21} son como se define arriba.

9. Proceso de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R_4 es un grupo que tiene la fórmula,

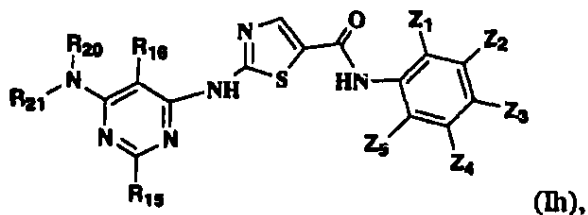


en donde R_{15} y R_{16} son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido, y R_{20} y R_{21} son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, o R_{20} y R_{21} pueden tomarse juntos para formar un heterociclo;

~~10810~~
196

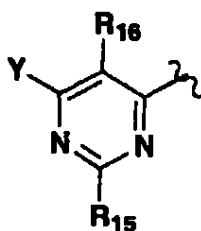
por ello el proceso proporciona un compuesto que tiene la fórmula (Ih),

5



en donde R₁₅, R₁₆, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, R₂₀ y R₂₁ son como se definen arriba.

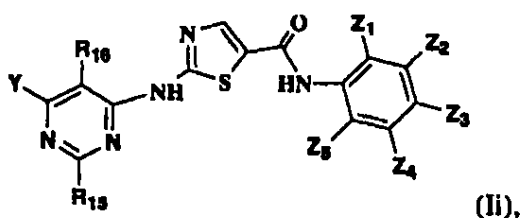
10. Proceso de conformidad con la reivindicación 2,
10 caracterizado porque R₄ es un grupo que tiene la fórmula,



15 en donde Y es un grupo saliente y R₁₅ y R₁₆ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido,

en donde el proceso proporciona un compuesto que tiene la fórmula (Ii),

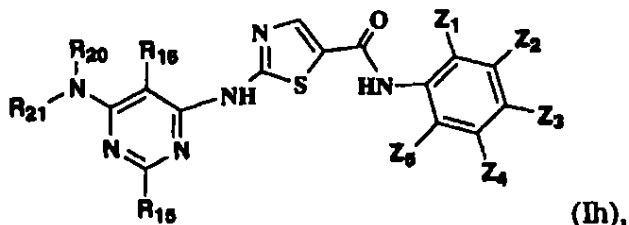
20



en donde Y, R₁₅, R₁₆, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son como se define
25 arriba.

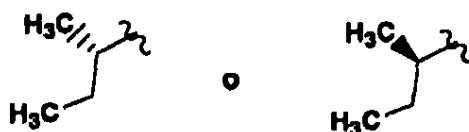
197

11. Proceso de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (Ii) con una amina que tiene la fórmula $\text{NHR}_{20}\text{R}_{21}$, para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (Ih),



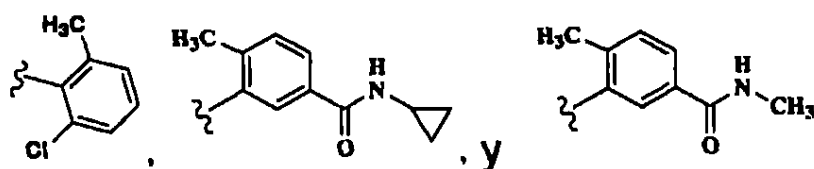
en donde R_{15} , R_{16} , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , R_{20} y R_{21} son como se definen en la reivindicación 10.

12. Proceso de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R_4 es un grupo que tiene la fórmula,



13. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

14. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Ar se selecciona de,



15. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque L es alquileo opcionalmente sustituido

~~198~~
198

y m es 1.

16. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque m es 0.

17. Proceso de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado porque,

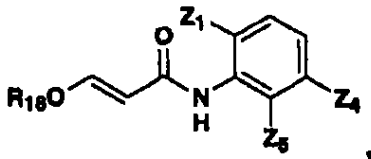
R₂ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₃ es hidrógeno o alquilo inferior; y

R₅ es hidrógeno.

18. Proceso de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado porque el reactivo halogenante se selecciona de NBS, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina y 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoina.

19. Intermediario útil para la preparación de compuestos
útiles como inhibidores de la cinasa, caracterizado porque
15 tiene la fórmula,



en donde

20 R₁₈ es C₁₋₄ alquilo;

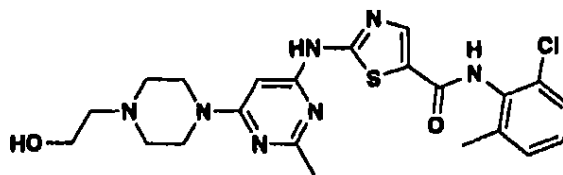
Z₁ y Z₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior, y
halógeno; y

Z₄ es hidrógeno, o -C(=O)NR₈, en donde R₈ es alquilo,
cicloalquilo, o heteroarilo.

25 20. Monohidrato cristalino caracterizado porque se

cast
199

selecciona del compuesto de la fórmula (IV)



(IV).

5

21. Compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque cuenta con un patrón de difracción de polvo de rayos X substancialmente de acuerdo con el que se muestra en la figura 1.

10

22. Compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque cuenta con termografía calorimétrica de barrido diferencial y un análisis termogravimétrico substancialmente de acuerdo con el que se muestra en la figura 2.

15

23. Compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque cuenta con un patrón de difracción de polvo de rayos X ($\text{CuK}\alpha\lambda=1.5418\text{\AA}$ a una temperatura de alrededor de 23°C) que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados del grupo que consiste de: 18.0 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 25.9 ± 0.2 y 28.0 ± 0.2 .

20

24. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 20 y un portador farmacéuticamente aceptable.

25

25. Método para el tratamiento de cáncer, caracterizado

Handwritten signature

200

porque comprende administrar a un hospedador que necesita de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 20.

26. Compuesto de conformidad con la reivindicación 20,
5 caracterizado porque los parámetros de célula unitarios aproximadamente es igual a lo siguiente:

Dimensiones de célula: $a(\text{\AA})=13.8632(7);$
 $B(\text{\AA})=9.3307(3);$
 $C(\text{\AA})=38.390(2);$

10 Volumen= $4965.9(4)\text{\AA}^3$
 Grupo de espacio Pbca
 Moléculas/célula unitaria 8
 Densidad (calculada) (g/cm₃) 1.354.

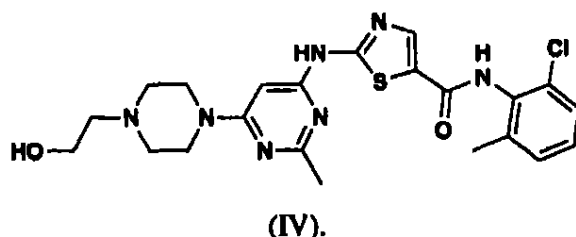
27. Compuesto de conformidad con la reivindicación 20,
15 caracterizado porque es una molécula de agua por molécula de la fórmula (IV).

28. Método de tratamiento de enfermedades oncológicas, caracterizado porque comprende administrar a un hospedador que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente
20 efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 20, en donde las enfermedades se seleccionan de leucemia mielogenosa crónica (CML), tumor estromal gastrointestinal (GIST), cáncer de pulmón de célula pequeña (SCLC), cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), cáncer de ovarios,
25 melanoma, mastocitosis, tumores de células germinales,

201

leucemia mielogenosa aguda (AML), sarcomas pediátricos, cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer pancreático, y cáncer de próstata.

29. Solvato de butanol cristalino del compuesto de la fórmula (IV)



(IV).

30. Compuesto de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque los parámetros de la célula unitarios aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones células $a(\text{\AA})=22.8102(6)$;
 $b(\text{\AA})=8.4691(3)$;
 $c(\text{\AA})=15.1436(5)$;

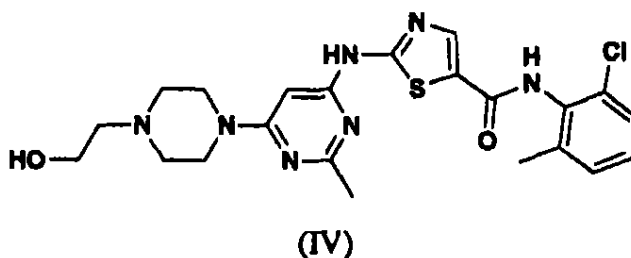
volumen=2910.5(2) $\text{\AA}^3$

Grupo de espacio $P2_1/a$

Moléculas/célula unitaria 4

Densidad (calculada) (g/cm^3) 1.283.

31. Proceso para preparar el monohidrato cristalino del compuesto de la fórmula (IV)



(IV)



caracterizado porque comprende calentar y disolver el compuesto de la fórmula (IV) en una mezcla de etanol/agua y cristalizar el monohidrato de la mezcla de etanol/agua mientras se enfría.

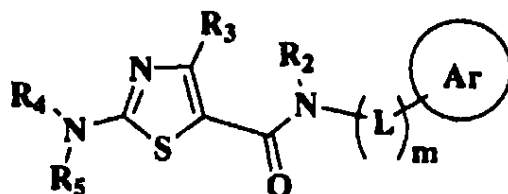
- 5 32. Proceso de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el solvato de butanol del compuesto de la fórmula (IV) se disuelve en la mezcla de etanol/agua.

207

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere al proceso para preparar compuestos que tienen la fórmula,

5



y formas cristalinas del mismo, en donde Ar es arilo o heteroarilo, L es un enlazador alquileno opcional, R₂, R₃, R₄ y R₅, son como se definen en la presente especificación, los compuesto son útiles como inhibidores de la cinasa, en particular, inhibidores de proteína tirosina cinasa y cinasa p38.

15

204

1/6

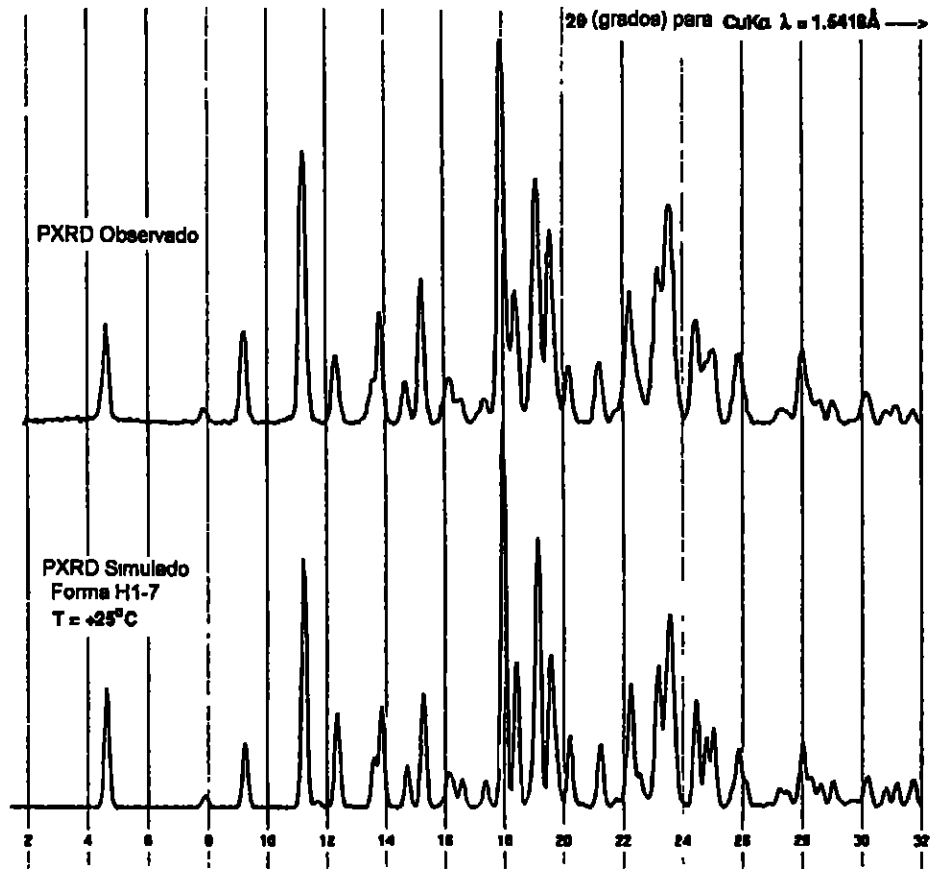


Figura 1

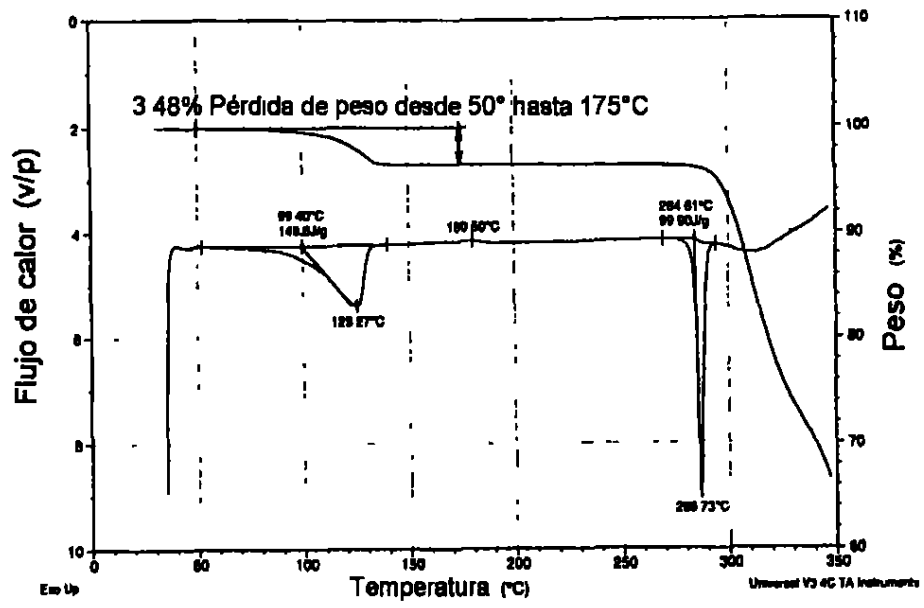


Figura 2

209

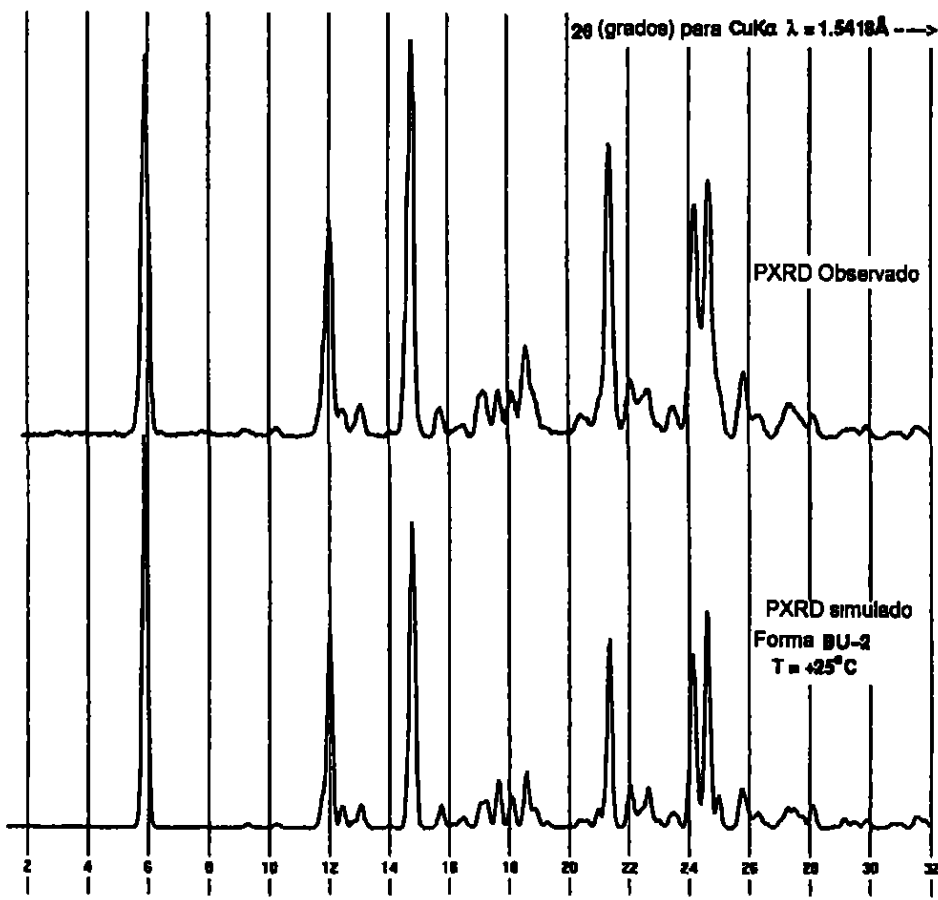


Figura 3

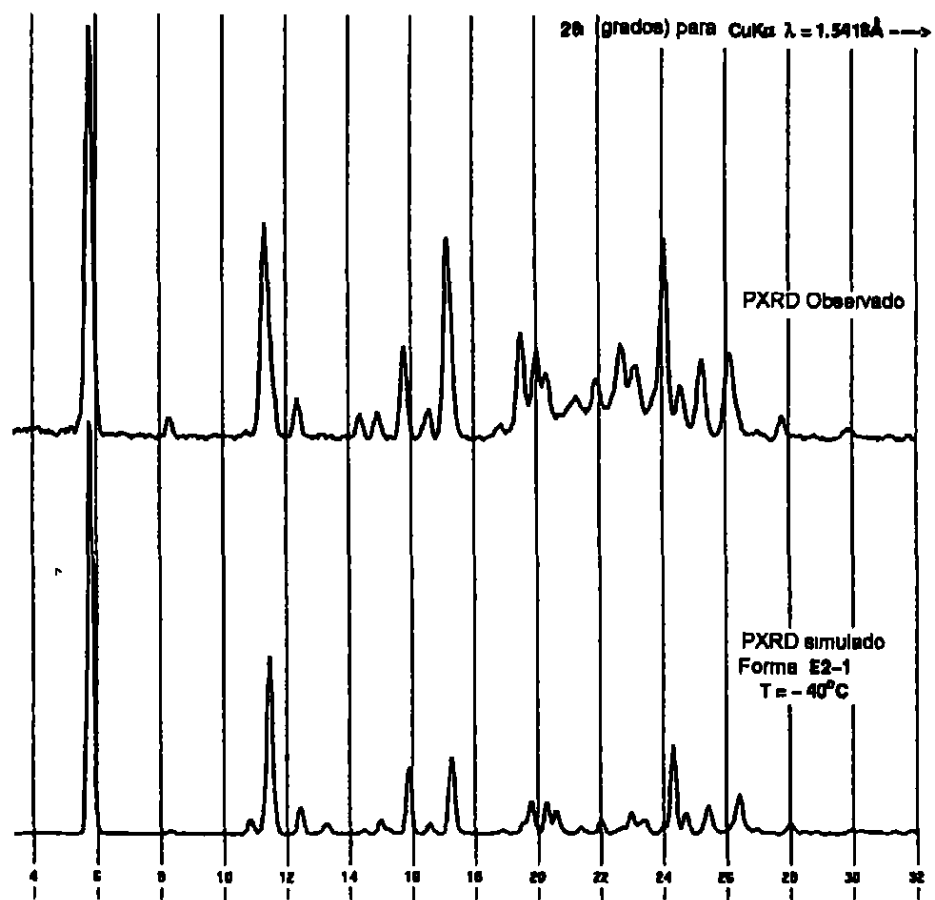


Figura 4

208

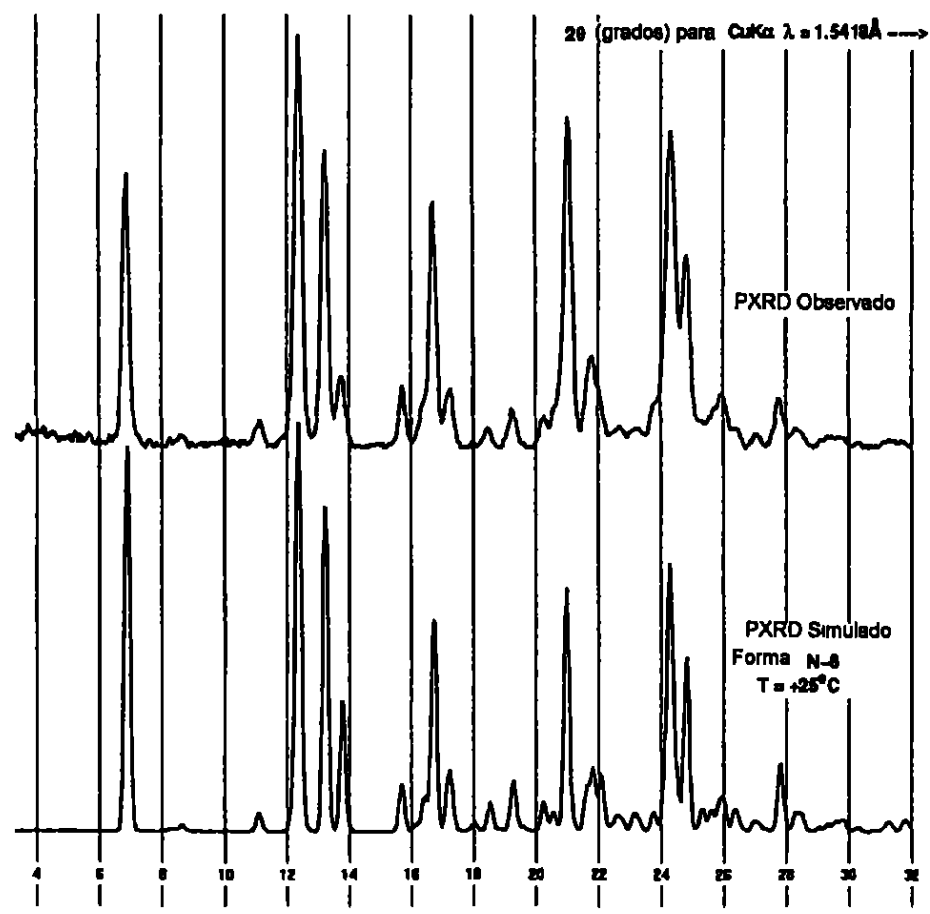


Figura 5

209

6/6

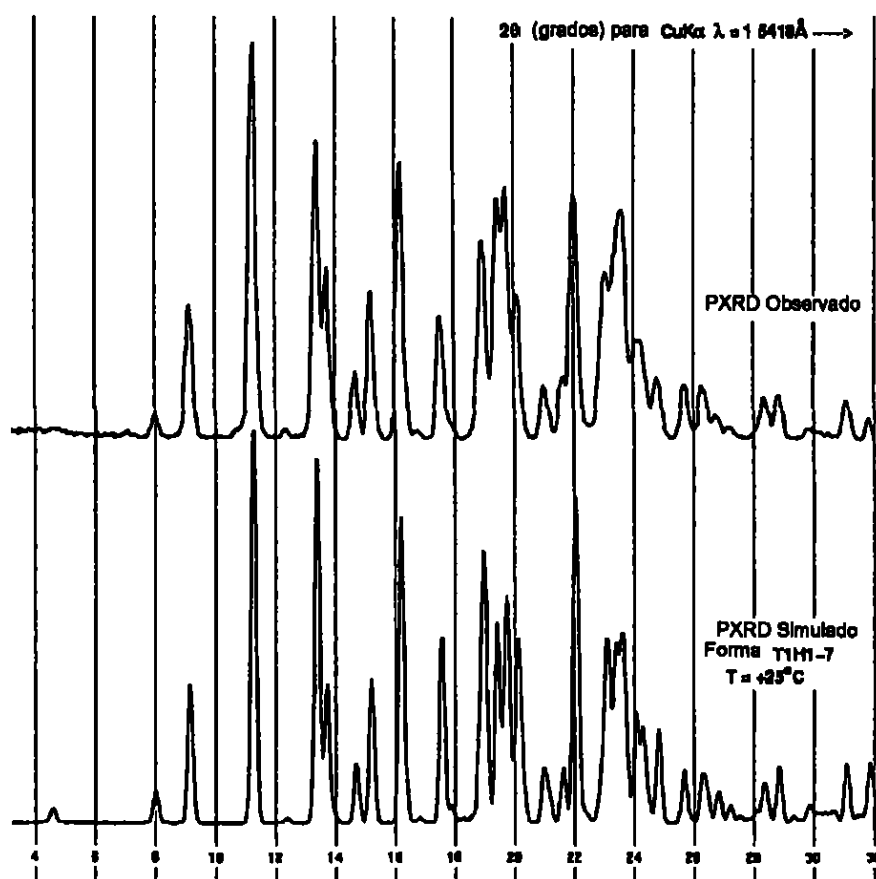


Figura 6

PATENT COOPERATION TREATY

1.0196 PCT.
210

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
Attn. Vanatten
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08453-4000
UNITED STATES OF AMERICA

RECEIVED
BMS PATENT LAW

FEB 10 2006

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

Docketed Item

Claims Amended 4/2/06

(PCT Rule 44 1)

Due Date

Attorney

Vanatten

Date of mailing
(day/month/year)

02/02/2006

Applicant's or agent's file reference

10196 PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No

PCT/US2005/003728

International filing date
(day/month/year)

04/02/2005

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

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

Filing of amendments and statement under Article 19

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

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No (41-22) 338 82.70

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

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

- 3 ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40 2, the applicant is notified that

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

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

4 Reminders

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

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

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later), otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices

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

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

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Eva Brell

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, 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 latter 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 (see *PCT Applicant's Guide*, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume IA, paragraph 296).

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/is filed, see below.

How?

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

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

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

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

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55 3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66 1 bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 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 (Rule 43bis 1(c)).

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, 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 the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10196 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/003728	International filing date (day/month/year) 04/02/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 06/02/2004
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

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 6 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2005/003728

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D277/56 C07D417/12 A61P31/04 A61P31/12
 //(C07D417/12.277:00,241:00,239:00)

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)
 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	US 3 547 917 A (MARSHALL KULKA ET AL) 15 December 1970 (1970-12-15) column 2, line 7 - line 48	1
X	ZHAO R ET AL: "A new facile synthesis of 2-aminothiazole-5-carboxylates" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 42, no. 11, 11 March 2001 (2001-03-11), pages 2101-2102, XP004229211 ISSN: 0040-4039 the whole document	1,19
A	EP 0 639 574 A (LUCKY LTD) 22 February 1995 (1995-02-22) Reaction Scheme (1); Synthetic Method (I) and Reaction Scheme (2)	1
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C



Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

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

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

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

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

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 January 2006

Date of mailing of the international search report

02.02.2006

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 31 851 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2005/003728

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 6 596 746 B1 (DAS JAGABANDHU ET AL) 22 July 2003 (2003-07-22) cited in the application the '746 application column 4, line 50 - column 22, line 65 -----	1, 20 215
P, A	WO 2004/071440 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; HYNES, JOHN; WU, HONG; LEFOTHERIS, KATERI) 26 August 2004 (2004-08-26) Cited in the application as Provisional application serial No. 60/445,410 the whole document -----	1
T	WO 2005/072826 A (EMORY UNIVERSITY; KALMAN, DANIEL; BORNMANN, WILLIAM, GERARD; SHERMAN,) 11 August 2005 (2005-08-11) page 14 -----	20-32
P, X	SHAH NEIL P ET AL: "Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor." SCIENCE. 16 JUL 2004, vol. 305, no. 5682, 16 July 2004 (2004-07-16), pages 399-401, XP002361026 ISSN: 1095-9203 the whole document -----	20-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/003728

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

- 1 ☐ Claims Nos
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
- 2 ☐ Claims Nos
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
- 3 ☐ Claims Nos
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)

216

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-18,19

A process for preparing a compound having the formula (I) as well as the key intermediate according to claim 19 being a specific acryl aromatic amide.

2. claims: 20-28,31,29,30

Crystalline monohydrate of the compound of formula (IV) as well as crystalline butanol solvate of the same.
Process for preparing crystalline monohydrate of the compound of formula (IV).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2005/003728

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3547917	A	15-12-1970	AT 285603 B	10-11-1970
			AT 299602 B	26-06-1972
			AT 286707 B	28-12-1970
			AT 281017 B	11-05-1970
			BE 707400 A	16-04-1968
			DE 1695968 A1	03-12-1970
			DK 128831 B	15-07-1974
			ES 348047 A1	01-06-1969
			ES 348048 A1	01-03-1969
			ES 362571 A1	16-11-1970
			GB 1211890 A	11-11-1970
			GB 1211889 A	11-11-1970
			LU 55027 A1	04-08-1969
			NL 6716445 A	10-06-1968
			NL 6716446 A	10-06-1968
			SE 340283 B	15-11-1971
			TR 17055 A	25-04-1974
			US 3505055 A	07-04-1970
EP 0639574	A	22-02-1995	DE 69410894 D1	16-07-1998
			DE 69410894 T2	10-12-1998
			DK 639574 T3	12-10-1998
			JP 2614700 B2	28-05-1997
			JP 7089946 A	04-04-1995
			US 5514643 A	07-05-1996
US 6596746	B1	22-07-2003	US 2004024208 A1	05-02-2004
			US 2004077875 A1	22-04-2004
			US 2004073026 A1	15-04-2004
			US 2004054186 A1	18-03-2004
WO 2004071440	A	26-08-2004	EP 1594854 A2	16-11-2005
WO 2005072826	A	11-08-2005	NONE	

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Referencia de archivo del solicitante o agente 10196 PCT	PARA ACCION ADICIONAL Ver la Forma PCT/ISA/220	
Solicitud internacional No PCT/US2005/003728	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 04/02/2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06/02/2004
Solicitante BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

Este reporte es el reporte de búsqueda internacional, establecido por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia del mismo ha sido transmitida a la Oficina Internacional

Este REPORTE consiste de un total de 6 hojas

☒ También ha sido acompañado por una copia de cada documento del arte previo citado en este reporte

1 Bases del Reporte

a Con respecto al lenguaje, la búsqueda internacional ha sido llevada a cabo sobre la base de la solicitud internacional en el lenguaje en el cuál fue presentado, a menos que se indique lo contrario bajo este punto

☐ La búsqueda Internacional ha sido llevada a cabo en base a la traducción de la solicitud internacional presentada a esta Autoridad (Regla 23 1(b))

b ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y aminoácidos descrita en la Solicitud Internacional, ver recuadro I.

2 ☐ Ciertas reivindicaciones fueron encontradas como no sometidas a una búsqueda (Ver recuadro II).

3 ☒ Carecen de unidad de invención

4 Con respecto al título,

☒ el texto es aprobado como fue presentado por el solicitante

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue.

5. Con respecto al resumen

☒ el texto es aprobado como fue presentado por el solicitante

☐ el texto ha sido establecido de acuerdo a la Regla 38 2(B), por esta autoridad como aparece en el recuadro IV El solicitante puede, dentro de un mes de la fecha de envío de este reporte, presentar sus comentarios a esta Autoridad

6 Con respecto a los dibujos

a La figura de los dibujos ha ser publicada con el resumen es la Figura No. _____

☐ como se sugirió por el solicitante

☐ como se selecciono por esta Autoridad, debido a que el solicitante fallo al sugerir una figura

☐ como se selecciono por esta Autoridad, debido a que esta figura caracteriza mejor la invención

b ☐ ninguna de estas figuras es publicada con el resumen

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No de solicitud internacional
PCT/US2005/003728

A. CLASIFICACION DEL TEMA

C07D277/56 C07D417/12 A61P31/04 A61P31/12
// (C07D417/12, 277/00, 241:00, 239:00)

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):
C07D

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados :

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados) :

EPO-Internal, WPI data, PAJ

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría	Cita del documento, con indicacion, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv No
X	US 3 547 917 A (MARSHALL KULKA ET AL) 15 Diciembre 1970 (1970-12-15) columna 2, línea 7 - línea 48 -----	1
X	ZHAO R ET AL: "A new facile synthesis of 2-aminothiazole-5-carboxylates" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 42, no. 11, 11 Marzo 2001 (2001-03-11), páginas 2101-2102, XP004229211 ISSN: 0040-4039 en todo el documento -----	1, 19
A	EP 0 639 574 A (LUCKY LTD) 22 Febrero 1995 (1995-02-22) Reaction Scheme (1); Synthetic Method (I) and Reaction Scheme (2) -----	1

☒ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C ☒ Véase familia de patentes anexa

* Categorías especiales de los documentos citados "A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia "E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional "L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicacion(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razon especial (como se especifica) "O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio "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 no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoria fundamental de la invención "X" documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada "Y" documento de particular relevancia, no se puede considerar que la invención involucre un etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica "&" documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	9 Enero 2006	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
Nombre y dirección de correspondencia de la ISA	European Patent Office ,PB 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel (+31-70)340-2040, Tx 31 551 epo nl Fax (+31-70)340-3016	Funcionario Autorizado
		Goss, I

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

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES (Continuación)

Categoría	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv No
A	US 6 596 746 B1 (DAS JAGABANDHU ET AL) 22 Julio 2003 (2003-07-22) citado en la solicitud la solicitud '746 columna 4, línea 50 - columna 22, línea 65 -----	1, 20
P, A	WO 2004/071440 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; HYNES, JOHN; WU, HONG; LEFOTHERIS, KATERI) 26 Agosto 2004 (2004-08-26) citado en la solicitud como solicitud provisional No.de serie 60/445,410 en todo el documento -----	1
T	WO 2005/072826 A (EMORY UNIVERSITY; KALMAN, DANIEL; BORNMANN, WILLIAM, GERARD; SHERMAN,) 11 Agosto 2005 (2005-08-11) página 14 -----	20-32
P, X	SHAH NEIL P ET AL: "Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor." SCIENCE. 16 JUL 2004, vol. 305, no. 5682, 16 Julio 2004 (2004-07-16), páginas 399-401, XP002361026 ISSN: 1095-9203 en todo el documento -----	20-32

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US2005/003728

Bloque I Observaciones en donde ciertas reivindicaciones se encontraron inescrutables (Continuación del ítem 1 de la primera hoja)

Este reporte internacional no ha sido establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2) del PCT por las siguientes razones

- 1 ☐ Reivindicaciones Nos
debido a que se relacionan con temas que no requieren ser buscados por esta Autoridad, a saber.
2. ☐ Reivindicaciones Nos
debido a que se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos a tal extensión que ninguna búsqueda internacional significativa se puede llevar a cabo, específicamente
- 3 ☐ Reivindicaciones Nos
debido a que son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con las segundas y terceras oraciones de la Regla 6 4(a)

Bloque II Observaciones en donde se carece de unidad de la invención (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

La Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

- 1 ☐ Ya que todas las cuotas de búsqueda adicionales fueron pagadas a tiempo por la solicitante, este reporte de búsqueda cubre todas las reivindicaciones escrutables.
2. ☐ Ya que todas las reivindicaciones escrutables pudieron ser buscadas sin esfuerzo que justifique una cuota adicional, esta Autoridad no invita al pago de ninguna cuota adicional
3. ☐ Ya que solamente algunas de las cuotas de búsqueda adicionales requeridas fueron pagadas oportunamente por la Solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre solamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron Cuotas, específicamente las reivindicaciones Nos
4. ☐ Ninguna cuota de búsqueda adicional requerida fue pagada oportunamente por la solicitante Consecuentemente, este Reporte de búsqueda internacional está restringido a la invención primero mencionada en las reivindicaciones, está Cubierta por las reivindicaciones Nos

Observación en protesta ☐ Las cuotas de búsqueda adicionales estuvieron acompañadas por la protesta de la solicitante.
☒ Ninguna protesta acompañó el pago de las cuotas de búsqueda adicional.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No De solicitud internacional
PCT/US2005/003728

Documento de patente citado en el Reporte de Búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)	Fecha de publicación
US 3547917	A	15-12-1970	AT 285603 B 10-11-1970
			AT 299602 B 26-06-1972
			AT 286707 B 28-12-1970
			AT 281017 B 11-05-1970
			BE 707400 A 16-04-1968
			DE 1695968 A1 03-12-1970
			DK 128831 B 15-07-1974
			ES 348047 A1 01-06-1969
			ES 348048 A1 01-03-1969
			ES 362571 A1 16-11-1970
			GB 1211890 A 11-11-1970
			GB 1211889 A 11-11-1970
			LU 55027 A1 04-08-1969
			NL 6716445 A 10-06-1968
			NL 6716446 A 10-06-1968
			SE 340283 B 15-11-1971
			TR 17055 A 25-04-1974
			US 3505055 A 07-04-1970
EP 0639574	A	22-02-1995	DE 69410894 D1 16-07-1998
			DE 69410894 T2 10-12-1998
			DK 639574 T3 12-10-1998
			JP 2614700 B2 28-05-1997
			JP 7089946 A 04-04-1995
			US 5514643 A 07-05-1996
US 6596746	B1	22-07-2003	US 2004024208 A1 05-02-2004
			US 2004077875 A1 22-04-2004
			US 2004073026 A1 15-04-2004
			US 2004054186 A1 18-03-2004
WO 2004071440	A	26-08-2004	EP 1594854 A2 16-11-2005
WO 2005072826	A	11-08-2005	NINGUNA

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUA DE PCT/ISA/210

La Autoridad de Búsqueda Internacional encontro multiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. Reivindicaciones 1-18, 19

Un proceso para preparar un compuesto que tiene la formula (I) asi como el intermediario específico de acuerdo a la reivindicación 19 siendo una acril amida aromatica especifica.

2. Reivindicaciones 20-28, 31, 29, 30

El monohidrato cristalino del compuesto de formula (IV) asi como el solvato de butanol cristalino del mismo.

Proceso para preparar monohidrato cristalino del compuesto de la formula (IV)

PATENT COOPERATION TREATY

225

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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/US2005/003728

International filing date (day/month/year)
04 02 2005

Priority date (day/month/year)
06.02 2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D277/56, C07D417/12, A61P31/04, A61P31/12

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1 This opinion contains indications relating to the following items:

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

2 FURTHER ACTION

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

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Goss, I

Telephone No +49 89 2399-8292



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**


International application No.
PCT/US2005/003728

Box No. I Basis of the opinion

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2005/003728

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. 20-31

because

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*).
- ☐ 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. 20-31
- ☐ 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/US2005/003728

Box No. IV Lack of unity of invention

- 1 ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
- ☒ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☐ not paid additional fees.
- 2 ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
- 3 This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons
see separate sheet
- 4 Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

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

1 Statement

Novelty (N)	Yes.	Claims	1-32
	No.	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-19
	No.	Claims	20-32
Industrial applicability (IA)	Yes.	Claims	1-24,26,27,29-32
	No.	Claims	25,28,

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**


International application No.
PCT/US2005/003728

229

Box No. VI Certain documents cited

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

Re Item III

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

Claims 25 and 28 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 (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item IV

Lack of unity of invention

Invention 1

Claims 1-18 as well as 19

A process for preparing a compound having the formula (I) as well as the key intermediate according to claim 19 being a specific acryl aromatic amide.

Invention 2

Claims 20-28,31,29,30

Crystalline monohydrate of the compound of formula (IV) as well as crystalline butanol solvate of the same.

Process for preparing crystalline monohydrate of the compound of formula (IV).

1. The application in suit refers to several different topics/aspects (see the list of inventions defined above wherein the main two concepts have been grouped together). Claim 1 and dependent claims thereupon refers to processes for preparing 2-aminothiazole-5-carboxamide characterized by the fact that the aromatic amides are not subject to further halogenation producing other side products. The compound according to claim 19 represents indeed the key intermediate without which the advantageous complete process is not conceivable. The closest prior art is represented by the process disclosed in D1 as well as D2 describing reactions with alpha-haloketones or beta-ethoxy acrylates and thioureas to prepare 2-aminothiazole -5-carboxylates.

In another aspect, the present application is directed to crystalline forms of the compound of formula (IV), to its butanol solvate used in a process for preparing the desired specific crystalline monohydrate (claims 20, 29 , 31 and 32) as active agents endowed with SRC/ABL inhibiting activity useful in the treatment of various oncological related diseases

(the related class of compounds is represented by the many compounds described -as actually known so far- in D4).

2. According to Rule 13(1), 1st sentence, PCT, the requirements of unity of invention in the sense of a technical relationship may be met, when all claimed alternatives belong either to a class of compounds which may be expected to behave in the same way in the context of the claimed inventions ("MARKUSH-claims"), to a new process and related intermediates or whatsoever. The technical relationship involves those common special technical features that define a contribution over the state of the art (Rule 13(1), 2nd sentence, PCT). However, such contribution cannot be recognized on the basis of this expectation if for some aspects of the invention a specific prior art should be taken into consideration (all the processes/approaches to preparing the desired end product with less drawbacks) and for another topic the prior art is a totally different one since the problem is that of the provision of new, stable polymorphs with advantages vis-à-vis the class of compounds already shown in the prior art to behave in the manner disclosed in the application and thus lacking a common technical feature .

3. As far as the first invention as defined above is concerned, the process differs from those of many citations in view of the key intermediate independently claimed in claim 19 (which is considered to satisfy the requirements for unity relating to intermediate product and process). The structural difference of the crystalline forms claimed (second) invention to the many structurally related compounds of prior art documents resides mainly in the provision of the specific solid state. Thus the problem underlying the application is not considered to be a unique one and the contribution seen as common technical/structural feature can not, therefore, qualify as a unifying element.

4. There is a lack of unity mainly a priori but also a posteriori and the different inventions and/or groups of inventions, not belonging to a common inventive concept, have to be formulated as different subject(s) in the order chosen by the applicant.

Re Item V

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

Invention 1

The present part of the application refers to a process for preparing a compound having the formula (I) as well as the key intermediate according to claim 19 being a specific acryl aromatic amide.

Novelty

The novelty rendering feature of the whole process is seen in the use of β -(P*)oxy acryl aromatic amides to convert the latter and thioureas to 2-aminothiazole derivatives.

Within all the documents cited in the search report as well as referred to by the applicant in the description, D1 and D2 appear to represent the closely related ones. D1 refers to the use of α -haloacetoacetamide and thiourea in the presence of a suitable solvent to give 2-amino-4-methylthiazole-5-carboxamides.

D2 describes the reaction of β -ethoxy acrylates and thioureas to prepare the desired end products.

Novelty can be recognized in view of the very specific reagent used in the synthesis and also claimed independently in claim 19.

The whole subject-matter claimed appears to be novel.

Inventive step

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of a "new and efficient" (see description, page 3) process for preparing 2-aminothiazole-5-carboxamide. The solution resides in the provision of the claimed process for converting β -(P*)oxy acryl aromatic amides and thioureas to aminothiazole derivatives. The examples given in the application show that the problem has indeed been solved and the yields also appear to be good or even "high" as explained in the application on page 18, lines 21 and 22. In this respect it is worth noting that in view of the multiple reaction steps to achieve the final product, the total yields are not always immediately clear and the applicant is kindly requested to take position on that.

Claim 19, relating to the intermediate, also fulfils in principle the requirements for patentability, since.

- a) the claimed intermediate take part in a process for the preparation of in principle patentable subsequent products,
- b) the mentioned intermediate give a "structural contribution" to the subsequent product,
- c) and there is not any relevant subsequent-product-related prior art as well as intermediate-related-prior art, whose teaching could obviously be used to obtain the desired subsequent product in an analogous process.

Industrial applicability

For the assessment of the present claims 25 and 28 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Invention 2

The second invention relates to a crystalline monohydrate of the compound of formula (IV) as well as crystalline butanol solvate of the same as well as to the process for preparing crystalline monohydrate of the compound of formula (IV).

With regard to the use of the definition "Crystalline monohydrate .. or butanol solvate" in claim 20 or 29 respectively, the applicant is reminded that it is not sufficient to simply define a specific crystalline form with such a term since the claims must be drafted in terms of the technical features of the invention as otherwise the person skilled in the art would absolutely not know which distinct crystal structure is exactly meant.

The diffraction pattern is therefore needed in order to define the crystalline material claimed according to each independent claim.

Novelty

The compound claimed differs from those known from the D4 in its specific combination of the three hetero rings further carrying an amino bridge as well as a carboxamide one. Novelty can be thus recognized.

Inventive step

The problem underlying the present invention relates to the provision of a further small-molecule dual SRC-ABL inhibitors useful in the treatment of oncological diseases. The solution resides in the provision of compounds of general formula (IV) Compounds are claimed which must per se show some properties or effects making them credible active as inhibitor of SRC-family kinases and furthermore different or advantageous over the previous compounds as described in the prior art.

The related class of compounds is represented by the many compounds described in D4, as also referred to by the applicant in the description.

In the absence of any substantiated (unexpected) effect (relevant for the therapeutic application or use) of the claimed crystal forms, no inventive step would be acknowledged for the claimed crystal forms and subject-matter referring to these forms.

No invention can be seen in the screening of possible novel crystalline compounds .
For an inventive step to be established concrete evidence are needed.

tion where ectopic Shh protein is applied to the anterior limb bud (26). Recognizable posterior digits (albeit not as perfect as with a ZPA graft) are formed in response to Shh protein beads, which may imply that there is an induction of a *Gremlin*-refractory cell population by exceptionally high levels of Shh signaling adjacent to the beads. Alternatively, the termination of growth of these limbs could reflect the limited amount of Shh protein in the bead. Another series of experiments seemingly relevant to the current study involves grafts of irradiated ZPA cells. However, these experiments need to be reevaluated with modern tools (supporting online material text).

We focused on *Fgf4* as the AER component of the Shh-Gremlin-Fgf feedback loop. As noted above, *Fgf8*, *Fgf9*, and *Fgf17* are also expressed in the AER. *Fgf4*, *Fgf9*, and *Fgf17* have been shown to depend on Shh for their transcription (5), whereas Gremlin is indirectly responsible for maintaining *Fgf8* expression by affecting AER organization (12). Hence, the loss of expression and/or down-regulation of all four of these genes is likely to result when the expansion of the posterior limb bud exceeds the ability of Shh to maintain *Gremlin*. This provides a unique mechanism for terminating the activity of two key signaling centers in the limb, with important implications for the little-understood properties of regulative development and size control during embryogenesis.

References and Notes

1. L. Nuswander, S. Jeffrey, G. R. Martin, C. Tickle, *Nature* 371, 609 (1994).
2. J. F. Fallon et al., *Science* 264, 104 (1994).
3. E. Laufer, C. E. Nelson, R. L. Johnson, B. A. Morgan, C. Tabin, *Cell* 79, 993 (1994).
4. R. D. Riddle, R. L. Johnson, E. Laufer, C. Tabin, *Cell* 75, 1401 (1993).
5. X. Sun et al., *Nature Genet.* 25, 83 (2000).
6. A. Zuniga, A.-P. G. Haramis, A. P. McMahon, R. Zeller, *Nature* 401, 598 (1999).
7. J. Capdevila, T. Tsukui, C. R. Esteban, V. Zappavigna, J. C. Belmont, *Mol. Cell* 4, 899 (1999).
8. D. R. Hsu, A. N. Economides, X. Wang, P. M. Eimon, R. M. Harland, *Mol. Cell* 1, 673 (1998).
9. Y. Ganar, D. Macias, R. D. Basco, R. Menno, J. M. Hurle, *Dev. Biol.* 196, 33 (1998).
10. S. Poustie, L. Nuswander, *Development* 126, 883 (1999).
11. C. Chung et al., *Dev. Biol.* 236, 421 (2001).
12. M. K. Kholzha, D. Hsu, L. J. Brunet, M. S. Drenth, R. M. Harland, *Nature Genet.* 34, 303 (2003).
13. J. J. Sans-Ezquerro, C. Tickle, *Development* 127, 4811 (2000).
14. A. Hornbruch, L. Wolpert, *Nature* 226, 764 (1970).
15. J. J. Sans-Ezquerro, C. Tickle, *Curr. Biol.* 13, 1830 (2003).
16. R. D. Dahm, J. F. Fallon, *Science* 289, 438 (2000).
17. R. Menno et al., *Development* 126, 5515 (1999).
18. B. D. Harfe et al., *Cell*, in press.
19. Materials and methods are available as supporting material on Science Online.
20. P. M. Lewis et al., *Cell* 105, 599 (2001).
21. V. Marigo, M. P. Scott, R. L. Johnson, L. V. Goodrich, C. J. Tabin, *Development* 122, 1225 (1996).
22. H. Driesch, in *Foundations of Experimental Embryology*, B. H. Waller, J. H. Oppenheimer, Eds. (Hafner, New York, 1892).
23. S. J. Lee, A. C. McPherson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 9306 (2001).
24. E. Hafen, H. Stocker, *PLoS Biol.* 1, 319 (2003).
25. M. Richardson, J. Jeffrey, C. J. Tabin, *Evol. Dev.* 6, 1 (2004).
26. Y. Yang et al., *Development* 124, 4393 (1997).
27. We thank A. Dudley for advice and the cGRe virus and A. Brent for advice and discussions. P.J.S. was supported by a NIH Genetics Training Grant 5T32GM071976, work in A.P.M.'s laboratory was supported by NIH grant NS33642, and work in C.J.T.'s laboratory was supported by NIH grant HD32443.

Supporting Online Material
www.sciencemag.org/cgi/content/full/305/5682/396/DC1
Materials and Methods
SOM Text
Figs. S1 and S2
References

19 February 2004, accepted 17 June 2004

Overriding Imatinib Resistance with a Novel ABL Kinase Inhibitor

Neil P. Shah,¹ Chris Tran,^{1,2} Francis Y. Lee,³ Ping Chen,³
Derek Norris,³ Charles L. Sawyers^{1,2*}

Resistance to the ABL kinase inhibitor imatinib (ST1571 or Gleevec) in chronic myeloid leukemia (CML) occurs through selection for tumor cells harboring BCR-ABL kinase domain point mutations that interfere with drug binding. Crystallographic studies predict that most imatinib-resistant mutants should remain sensitive to inhibitors that bind ABL with less stringent conformational requirements. BMS-354825 is an orally bioavailable ABL kinase inhibitor with two-log increased potency relative to imatinib that retains activity against 14 of 15 imatinib-resistant BCR-ABL mutants. BMS-354825 prolongs survival of mice with BCR-ABL-driven disease and inhibits proliferation of BCR-ABL-positive bone marrow progenitor cells from patients with imatinib-sensitive and imatinib-resistant CML. These data illustrate how molecular insight into kinase inhibitor resistance can guide the design of second-generation targeted therapies.

Imatinib (ST1571 or Gleevec) is a small-molecule inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase that produces clinical remissions in chronic myeloid leukemia (CML) patients with minimal toxicity (1, 2). Imatinib is now frontline therapy for CML, but resistance is increasingly encountered. Clinical resistance is primarily mediated by mutations within the kinase domain of BCR-ABL and, to a lesser extent, by amplification of the *BCR-ABL* genomic locus (3). Crystallographic studies revealed that imatinib binds to the adenosine triphosphate (ATP)-binding site of ABL only when the activation loop of the kinase is closed and thus stabilizes the protein in this inactive conformation (4). In addition, the normally smooth contour of the phosphate-binding loop of ABL is distorted by imatinib binding, adding further to the unique conformational requirements for optimal kinase inhibition. These conformation-specific binding requirements contribute to imatinib's selectivity, particularly with regard to the closely related kinase SRC, which imatinib does not inhibit. Structural studies of the pyrido[2,3-d]pyrimidine class of dual SRC-ABL inhibitors show that these compounds also bind to the ATP-binding site in ABL, but

without regard for the position of the activation loop, which can be in the active or inactive conformation (5).

To date, mutations at 17 different amino acid positions within the BCR-ABL kinase domain have been associated with clinical resistance to imatinib in CML patients (6–11). The majority of amino acid substitutions are believed to cause resistance by impairing the ability of the kinase to adopt the specific closed conformation to which imatinib binds, although a small fraction directly interfere with drug binding (9). This insight raises the possibility that other small-molecule ABL kinase inhibitors, such as those that also inhibit SRC, might have activity against imatinib-resistant BCR-ABL mutants. Indeed, promising *in vitro* activity against a limited number of imatinib-resistant BCR-ABL isoforms has been seen for two compounds from the pyrido[2,3-d]pyrimidine class of dual SRC-ABL inhibitors (PD166326 and PD180970) (12, 13).

BMS-354825 [N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-

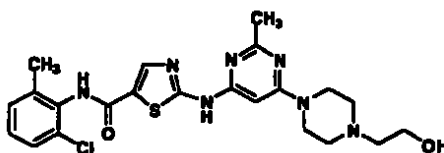


Fig. 1. Chemical structure of BMS-354825.

¹Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, ²Howard Hughes Medical Institute, The David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, 90095, USA. ³Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ, USA.

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: csawyers@mednet.ucla.edu

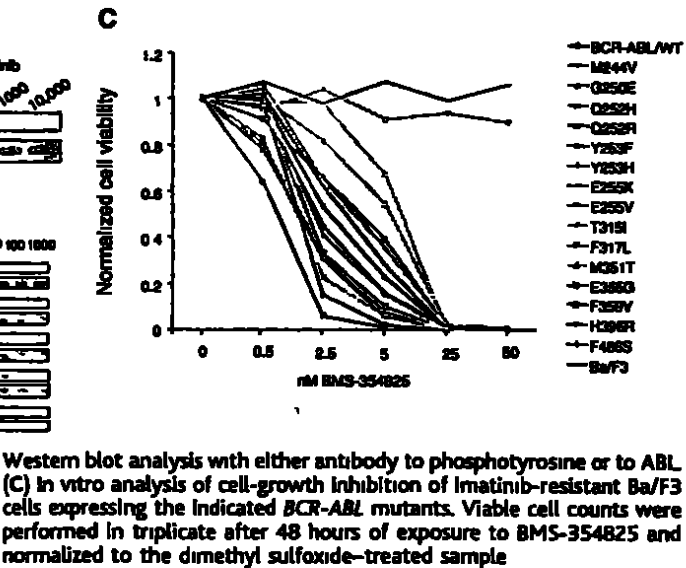
REPORTS

methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide] is a synthetic small-molecule inhibitor of SRC-family kinases (Fig. 1). The compound is a potent ATP-competitive inhibitor in biochemical assays with broad-spectrum antiproliferative activity against hematological and solid tumor cell lines (14). Structure-activity relationships leading to the identification of BMS-354825 and a description of the preparation, kinase selectivity profile, and pharmacokinetic profile of this compound will be described elsewhere. On the basis of prior structural insights from other dual SRC-ABL inhibitors, we reasoned that BMS-354825 may impose less stringent conformational requirements on ABL for kinase inhibition, and we therefore assessed its activity against imatinib-resistant BCR-ABL mutants (15). As expected, BMS-354825 was more potent than imatinib at inhibiting nonmutated BCR-ABL (BCR-ABL/WT) kinase activity in a cell-based assay (Fig. 2A). In addition, the kinase activity of 14 out of 15 different clinically relevant, imatinib-resistant BCR-ABL isoforms was successfully inhibited in the low nanomolar range (Fig. 2B). The growth of Ba/F3 cells (a murine pro-B cell line) expressing each of the various isoforms was similarly inhibited (Fig. 2C). The only imatinib-resistant BCR-ABL isoform that was clearly resistant to BMS-354825 was the T315I mutant, which retained kinase activity even in the presence of μ M concentrations of the compound. Within the 1 to 10 nM range, we observed subtle yet highly reproducible differences in the sensitivity of certain BCR-ABL isoforms. For example, three- to fivefold higher concentrations of BMS-354825 were required to inhibit the growth of Ba/F3 cells expressing the F317L mutant, whereas the Q252R mutant was consistently more sensitive than nonmutated BCR-ABL. These findings are reminiscent of the relatively modest levels of imatinib resistance conferred by certain BCR-ABL mutations

(16) and may provide clues toward the structural basis of BMS-354825 binding to ABL. Furthermore, these varying sensitivities may help guide decisions about the minimum serum concentrations of BMS-354825 required to provide therapeutic benefit in individual imatinib-resistant CML cases, depending on the specific imatinib-resistant mutation(s) observed. To assess its potential as a therapeutic agent, we studied BMS-354825 in a mouse model of imatinib-resistant, BCR-ABL-dependent disease. Severe combined immunodeficient (SCID) mice were injected intravenously with Ba/F3 cells expressing different BCR-ABL isoforms as well as the firefly luciferase gene. Untreated mice harboring Ba/F3 cells expressing nonmutant or imatinib-resistant mutant BCR-ABL developed aggressive disease, with massive liver and splenic infiltration, typically resulting in death in ~15 days (17). To assess the ability of BMS-354825 to inhibit BCR-ABL *in vivo*, we assessed BCR-ABL kinase activity in splenocyte lysates prepared at various time points after administration of a single dose of 5, 10, or 15 mg/kg of BMS-354825 by oral gavage (fig. S1). Before dosing, mice were documented to have extensive disease by bioluminescence imaging. Phosphorylation of the adapter protein CRKL, a known BCR-ABL substrate (3, 18), was inhibited for up to 7 hours by doses of 10 or 15 mg/kg, but recovered to baseline levels after 12 hours (fig. S1) (19). On the basis of a series of such pharmacodynamic experiments, we selected a dose of 10 mg/kg twice daily for efficacy studies. Mice were dosed with BMS-354825 or vehicle alone by gavage for 2 weeks, beginning 3 days after injection of Ba/F3 cells, and disease burden was then assessed by bioluminescence imaging (Fig. 3A). All vehicle-treated mice developed progressive

disease. In contrast, BMS-354825-treated mice harboring nonmutant BCR-ABL or the clinically common imatinib-resistant mutation M351T (which accounts for 15 to 20% of CML resistance cases) appeared healthy with no evidence of weight loss, lethargy, or ruffled fur and showed greater than one log lower levels of bioluminescent activity after 2 weeks of therapy. Consistent with our *in vitro* studies, mice harboring T315I did not significantly respond to the compound. To determine if the observed reduction in disease burden achieved by BMS-354825 was biologically meaningful, we investigated the effect of BMS-354825 on survival of mice injected with Ba/F3 cells expressing various isoforms of BCR-ABL (wild-type, T315I, and M351T). Mice harboring Ba/F3 cells expressing either nonmutated BCR-ABL or the M351T isoform of BCR-ABL showed significantly prolonged survival when treated with BMS-354825. No clinically significant improvement in survival of mice harboring the T315I isoform was detected (Fig. 3B). Additionally, spleen weights of BMS-354825-treated mice harboring wild-type BCR-ABL or M351T were normal, compared to a more-than-tenfold increase observed in untreated animals (19). To assess the safety and efficacy of BMS-354825 on human bone marrow progenitors, we tested the compound in *in vitro* colony-forming-unit (CFU) assays. At a concentration of 5 nM, BMS-354825 did not inhibit growth of bone marrow progenitors isolated from healthy volunteers, but it inhibited by 60 to 80% the growth of bone marrow progenitors isolated from CML patients with either imatinib-sensitive (nonmutant BCR-ABL) or imatinib-resistant (M351T) disease (fig. S2). Furthermore, greater than 75% of the blast-forming unit-crythroid (BFU-E) and CFU-granulocyte-monocyte (GM) colonies from CML patient marrow samples that did

Fig. 2. Effect of BMS-354825 on the BCR-ABL kinase activity and cell growth of Ba/F3 cells expressing various imatinib-resistant BCR-ABL isoforms. (A) Assessment of relative sensitivity of BCR-ABL kinase activity to BMS-354825 and imatinib. Ba/F3 cells expressing nonmutant BCR-ABL were exposed to the indicated concentrations of BMS-354825 and imatinib. After 90 min, whole cell lysates were prepared. Western blots were analyzed with antibody to phosphotyrosine (α -PY) and to ABL (α -ABL). **(B)** Western blot analysis of imatinib-resistant Ba/F3 cells expressing mutant BCR-ABL and exposed to BMS-354825. Whole cell lysates were prepared from Ba/F3 cells expressing the indicated BCR-ABL isoforms after 2 hours of incubation with BMS-354825 and subjected to



236

grow in BMS-354825 did not express *BCR-ABL* mRNA as determined by polymerase chain reaction (PCR) analysis, indicating potent selection for growth of rare normal progenitors present in these leukemic marrow samples (Fig. 4). These results mirror those previously reported for imatinib against human CML cells (20) and suggest that BMS-354825 may also be highly selective for leukemic versus normal hematopoietic cells.

These findings illustrate how structural insights into the mechanism of resistance to a clinically effective kinase inhibitor can guide the selection of second-generation targeted agents for subsequent clinical investigation. The primary

consequence of nearly all the ABL kinase domain mutations associated with imatinib resistance is the impairment of kinase domain flexibility, such that the kinase domain is unable to assume the optimal inactive conformation required for imatinib binding. Inhibitors with less stringent conformation requirements for binding to the ABL kinase domain are therefore predicted to retain activity against many imatinib-resistant mutants. In vitro studies of at least three other ATP-binding site SRC inhibitors against a subset of ABL mutants support this hypothesis (12, 13, 21), but the in vivo activity of these compounds is unknown. On the basis of the preclinical results described here, the clinical

safety and efficacy of BMS-354825 is currently being evaluated in a phase I clinical trial in CML patients with imatinib resistance.

If BMS-354825 should prove to be safe and effective in the clinic, one might envision the use of combination kinase inhibitor therapy as treatment for CML to optimize tumor response and to delay or prevent the emergence of drug-resistant clones, analogous to the combination antiviral therapy used for human immunodeficiency virus. One shortcoming of this proposed strategy is the essentially universal resistance of the T315I mutant to all known SRC inhibitor chemotypes. The homologous threonine residue in the kinase domain of the platelet-derived growth factor receptor has also been implicated in imatinib resistance (22) and has been experimentally modified in a range of kinases to create alleles that can be selectively inhibited by an otherwise inert ATP analog (23). Collectively, these findings suggest that this residue performs a gate-keeper function for ATP-competitive small-molecule kinase inhibitors. Other strategies are clearly required to address resistance caused by the T315I allele. As this mutation accounts for only 15 to 20% of imatinib-resistant cases, a substantial fraction of imatinib-resistant CML patients could benefit from BMS-354825 if low nanomolar concentrations of the drug can be safely achieved in humans.

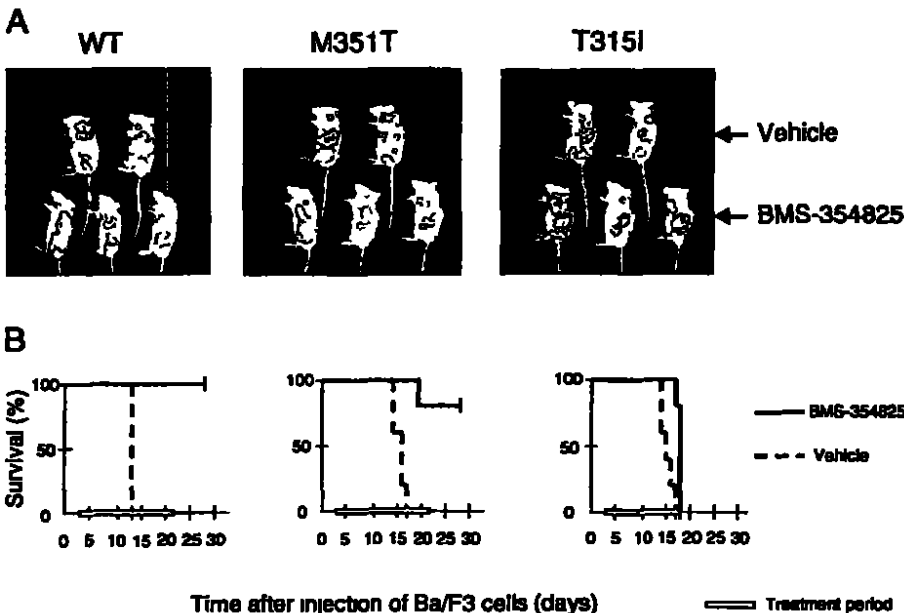
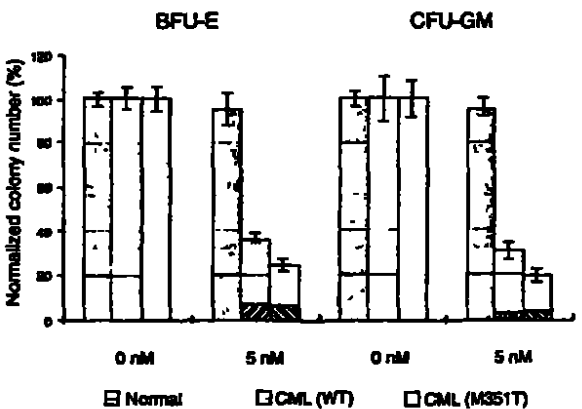


Fig. 3. Effect of BMS-354825 in a mouse model of imatinib-resistant BCR-ABL-dependent hematopoietic disease. (A) In vivo assay of growth inhibition of imatinib-resistant mutant *BCR-ABL*-expressing Ba/F3 cells. SCID mice were treated with a 50:50 mixture of propylene glycol and water (Vehicle) or BMS-354825, beginning 3 days after infusion of the Ba/F3 cells. Images were obtained after luciferin injection on day 13. Luciferase activity was primarily detected in the spleen. (B) Kaplan-Meier survival analysis of BMS-354825-treated SCID mice harboring BCR-ABL-WT, M351T, and T315I isoforms. The lone mouse with the M351T isoform that did not survive appeared healthy on the previous day, and there was no evidence of disease at the time of death. These experiments were repeated twice with similar results.

Fig. 4. Effect of BMS-354825 on a bone marrow progenitor CFU assay. Mononuclear cells purified from normal bone marrow or from imatinib-sensitive (WT) or imatinib-resistant (M351T) CML patients were assessed for colony formation. On day 11, BFU-E and CFU-GM were quantitated. Error bars represent the standard error of the mean. The proportion of colonies positive for the *BCR-ABL* transcript as assessed by PCR is depicted by the green and white striped boxes. Ninety to 100% of colonies isolated from CML patients that grew in the absence of BMS-354825 contained the *BCR-ABL* transcript. Experiments were performed in triplicate.



References and Notes

1. B. J. Druker et al., *N. Engl. J. Med.* 344, 1031 (2001).
2. S. G. O'Brien et al., *N. Engl. J. Med.* 348, 994 (2003).
3. M. E. Garre et al., *Science* 293, 876 (2001).
4. T. Schindler et al., *Science* 289, 1938 (2000).
5. B. Nagar et al., *Cancer Res.* 62, 4236 (2002).
6. N. von Bubnoff, F. Schneller, C. Peschel, J. Druker, *Lancet* 359, 487 (2002).
7. S. Branford et al., *Blood* 99, 3472 (2002).
8. C. Roche-Lestienne et al., *Blood* 100, 1014 (2002).
9. N. P. Shah et al., *Cancer Cell* 2, 117 (2002).
10. A. Hochhaus et al., *Leukemia* 16, 2190 (2002).
11. H. K. Al-Ali et al., *Hematol. J.* 5, 55 (2004).
12. P. La Rosee, A. S. Corbin, E. P. Stoffregen, M. W. Deininger, B. J. Druker, *Cancer Res.* 62, 7149 (2002).
13. D. R. Hurren et al., *Clin. Cancer Res.* 9, 1267 (2003).
14. L. J. Lombardo et al., in preparation.
15. Materials and methods are available as supporting material on Science Online.
16. M. Azam, R. R. Lutek, G. Q. Daley, *Cell* 112, 831 (2003).
17. M. Deng, G. Q. Daley, *Blood* 97, 3491 (2001).
18. T. Oda et al., *J. Biol. Chem.* 269, 22925 (1994).
19. N. P. Shah et al., unpublished data.
20. B. J. Druker et al., *Nature Med.* 2, 561 (1996).
21. M. Warmuth et al., *Blood* 101, 664 (2003).
22. J. Coombs et al., *N. Engl. J. Med.* 348, 1201 (2003).
23. K. Shah, Y. Liu, C. Desmangles, K. M. Shokat, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94, 3565 (1997).
24. We thank M. Lynch for assistance with CFU assays, J. Nicoll for technical assistance, and B. Kitz for assistance with preparation of the manuscript. Supported by a Career Development Award for Fellows (N.P.S.) and a Specialized Center of Research Program Grant from the Leukemia & Lymphoma Society, an NIH K12 Mentored Clinical Scholars Research Program in Clinical Pharmacology (N.P.S.), and a Dana-Duke Charitable Foundation Distinguished Clinical Scientist Award (C.L.S.).

Supporting Online Material
www.sciencemag.org/cgi/content/full/305/5682/399/DC1
 Materials and Methods
 Figs. S1 and S2
 References and Notes

22 April 2004, accepted 15 June 2004

237
237

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para.

ver forma PCT/ISA/220

PCT
OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL

(Regla 43bis 1 PCT)

Referencia de archivo del solicitante o agente
ver forma PCT/ISA/220

Fecha de envío
(día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

PARA ACCIÓN ADICIONAL
Ver párrafo 2 siguiente

No. de solicitud internacional
PCT/US 2005/003728

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
04 02 2005

Fecha de prioridad (día/mes/año)
06 02 2004

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o ambos clasificación nacional e IPC
C07D277/56, C07D417/12, A61P31/04, A61P31/12

Solicitante
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

- 1 Esta opinión contiene las indicaciones relacionadas a los siguientes incisos.
- ☒ Cuadro No I Bases de la Opinión
 - ☐ Cuadro No II Prioridad
 - ☒ Cuadro No III Sin establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial
 - ☒ Cuadro No IV Carente de unidad de la invención
 - ☒ Cuadro No V Declaración razonada bajo la Regla 43bis 1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que soportan esta declaración
 - ☒ Cuadro No VI Ciertos documentos citados
 - ☐ Cuadro No VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
 - ☐ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. **ACCIÓN ADICIONAL**

Si se hace una demanda para el examen preliminar internacional, esta opinión será considerada ser una opinión escrita de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ("IPEA") a menos que ese esto no aplique donde el aspirante elige una Autoridad de otra manera que uno sea la IPEA y la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional bajo la Regla 66 1bis(b) donde las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no serán así consideraba.

Si esta opinión es, como la provista anteriormente, considerada para ser una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a someter a la IPEA una reapuesta escrita a la vez, cuando sea apropiado, con enmiendas, antes de la expiración de 3 meses a partir de la fecha del correo de la forma PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, cualquiera expira más adelante

Para otras opciones, ver Forma PCT/ISA/220.

3 Para otros detalles, ver notas para la Formar PCT/ISA/220

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de examen preliminar internacional

European Patent Office
(LOGOTIPO) D-80298 Munich
Tel +49 2399 – 0 Tx 523656 epmu d
Fax. +49 89 2399 - 4465

Oficial autorizado

Goss, I
Teléfono No +49 89 2399 8292
(SELLO)

Forma PCT/ISA/237 (carátula) (enero de 2004)

Cuadro No. I Bases de la opinión

238

- 1 Con respecto al idioma, esta opinión está establecida en la base de la solicitud internacional en el idioma en el que fue presentada, a menos que por otra parte se indique bajo en este artículo
 - ☐ Esta opinión esta establecida en la base de una traducción del idioma original en el siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción proporcionada por el propósito de búsqueda internacional (bajo Reglas 12 3 y 23 1 (b))
2. Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o aminoácidos** descrita en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión está establecida en base de:
 - a tipo de material
 - ☐ un listado de secuencias
 - ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b formato del material.
 - ☐ en formato escrito
 - ☐ en forma leíble en computadora
 - c. tiempo de presentación/proporción
 - ☐ contenido en la solicitud internacional según lo presentado
 - ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma leíble en computadora
 - ☐ proporcionado posteriormente a esta autoridad para los propósitos de búsqueda
3. ☐ Además, en el caso que haya más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con lo mismo se ha presentado o se ha proporcionado, las declaraciones requeridas de la información en las copias subsecuentes o adicionales son idénticas a éstas en la solicitud según lo presentado o no va más allá de la solicitud según lo presentado, como apropiadamente, fueron proporcionados
- 4 Comentarios adicionales

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

No. de Solicitud Internacional
PCT/US 2005/003728

Cuadro No. III. Sin establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial.

239

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece que es nueva, que comprende una etapa inventiva (que sea obvio), o que es aplicable industrialmente no serán examinadas con respecto de

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ reivindicaciones Nos 20-31

debido a que:

- ☐ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos ____ se relacionan al siguiente tema que no requiere un examen preliminar internacional (*especifica*).
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar los elementos particulares a continuación) o las reivindicaciones Nos _____ no son claras de modo que no se puede formar una opinión (*especifica*).
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos ____ se soportan inadecuadamente por la descripción de modo que no se puede formar una opinión significativa
- ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos. 20-31
- ☐ el listado de secuencias del nucleótido y/o aminoácidos no cumple con el estándar proporcionado para un Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
- | | |
|----------------------------------|--|
| la forma escrita | ☐ no se ha suministrado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
| la forma legible por computadora | ☐ no se ha suministrado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
- ☐ las tablas relacionadas el listado de secuencias del nucleótido y/o aminoácidos, si solo en la forma legible por computadora, no cumplen con los requisitos técnicos proporcionados para el Anexo C – bis de las Instrucciones Administrativas
- ☐ ver hoja separada para detalles adicionales

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

No. de Solicitud Internacional
PCT/US 2005/003728

IV. Carencia de unidad de invención

240

- 1 ☒ En respuesta a la invitación para restringir o pagar tarifas adicionales, el solicitante ha:
- ☒ Pagado derechos adicionales
 - ☐ Pagado derechos adicionales bajo protesta
 - ☐ No restringió ni pagó derechos adicionales
- 2 ☐ Esta autoridad encontró que el requerimiento de unidad de invención, no se cubre por la siguientes razones y elige, según la Regla 68.1, no invitar al solicitante a restringir o pagar derechos adicionales
3. Esta autoridad considera que el de unidad de invención en acordancia con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es
- ☐ completada con
 - ☒ no completada por las siguientes razones
ver hoja separada
- 4 Consecuentemente, este reporte ha sido sometido en respecto de las siguientes partes de la Solicitud Internacional
- ☒ Todas las partes
 - ☐ Las partes relacionadas con las reivindicaciones Nos

241

Cuadro No. V Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración.

1 DECLARACIÓN

Novedad (N)	Sí. Reivindicaciones	1-32
	No Reivindicaciones	
Etapa Inventiva (EI)	Sí: Reivindicaciones	1-19
	No: Reivindicaciones	20-32
Aplicabilidad Industrial (AI)	Sí. Reivindicaciones	1-24,26,27,29-32
	No Reivindicaciones	25,28

**2 Citas y Explicaciones
ver hoja separada**

Cuadro No. VI Ciertos documentos citados

- 1 Ciertos documentos publicados (Regla 43bis 1 y 70 10)
y/o
- 2 Ninguna declaración escrita (Regla 43bis 1 y 70 9)
ver forma 210

Re Punt III

No establecimiento de opinión con respecto a novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 25 y 28 se refieren a la materia objeto considerada por esta Autoridad a ser cubierta por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. Consecuentemente, no se formulara ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT) .

Re Punto IV

Carencia de unidad de invención

Invención 1

Reivindicaciones 1- 18 así como 19.

Un proceso para preparar un compuesto que tiene la formula (I) así como los intermediarios e específicos de acuerdo a la reivindicación 19 siendo una acril amida aromática específica.

Invención 2

Reivindicaciones 20-28,31,29,30

Monohidrato cristalino del compuesto de la formula (IV) así como el solvato butanol cristalino del mismo

Proceso para preparar el monohidrato cristalino del compuesto de formula (IV).

1 La solicitud en si se refiere a varios y diferentes temas / aspectos (ver la lista de invenciones definidas anteriormente en donde los dos compuestos principales han sido agrupados juntos).

La reivindicación 1 y reivindicaciones dependientes en consecuencia se refieren a procesos de preparación de 2-aminotiazol-5-carboxamida caracterizados por el hecho de que las amidas aromáticas no son objeto de halogenación adicional produciendo otros productos adicionales. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19 representa por si mismo el intermediario específico sin el cuál el proceso completamente ventajoso no es concebible. El arte previo más cercano es representado por el proceso descrito en D1 así como en D2 describiendo reacciones con alfa-halocetonas o beta-etoxiacrilatos y tioureas para preparar 2-aminotiazoles-5-carboxilatos.

En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a las formas cristalinas del compuesto de la formula (IV) así como el solvato de butanol usado en un proceso para preparar el monohidrato cristalino específico deseado (reivindicaciones 20,29, 31 y 32) como agentes activos dotados SRC/ABL inhibiendo actividad útil en el tratamiento de varias enfermedades relacionadas con oncología (la clase relacionada de los compuestos es

representada por varios de los compuestos descritos como actualmente se conocen hasta ahora en D4).

2 De acuerdo a la Regla 13 (1) la primera sentencia PCT, los requerimientos de unidad de invención en el sentido de la relación técnica pueden ser cubiertos, cuando todas las alternativas reclamadas corresponden ya sea a una clase de compuestos los cuales se puede esperar que se comporten en la misma forma que en el contexto de las invenciones reclamadas ("reivindicaciones MARKUSH") a un nuevo proceso y a los intermediarios relacionados o cualquiera. La relación técnica involucra a aquellas características técnicas comunes especiales que definen una contribución sobre el estado del arte (Regla 13 (1)) segunda sentencia de PCT). Sin embargo, esta contribución no puede ser reconocida sobre la base de la expectativa de que si para algunos aspectos de la invención un arte previo específico debe ser tomado en consideración (todos los procesos / aproximaciones para preparar los productos finales deseados con menos retrocesos) y para otro aspecto del arte previo es que es totalmente diferente ya que el problema es que la provisión de nuevo, estable y polimorfo con ventajas VIS a VIS la clase de compuestos mostrados en el arte previo se comportaran en la manera descrita de la solicitud y por lo tanto carecerán de una característica técnica común.

3. Así como hasta ahora la primera invención como se definió anteriormente es referida, el proceso difiere de aquellas citas en vista del intermediario específico independientemente reclamado en la reivindicación 19 (el cual se considera que satisface los requerimientos para unidad referida en el producto intermediario y en el proceso). La diferencia estructural de las formas cristalinas reclamadas (segunda) invención a aquellos compuestos relacionados estructuralmente de los documentos del arte previo reside principalmente en la provisión del estado sólido específico. Por lo tanto el problema fundamental en la presente solicitud no es considerado a ser único y la contribución vista como una característica técnica/estructural común no puede, por lo tanto, calificar como un elemento único

4. Existe una falta de unidad principalmente a priori o pero también a posteriori y las diferentes invenciones y/o grupos de invenciones no corresponderán a un concepto inventivo común teniendo que ser formuladas como objetos diferentes en el orden escogido por el solicitante.

Re_punt_V

Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración.

Invención 1

La presente parte de la solicitud se refiere al proceso para preparar un compuesto que tiene la fórmula (I) así como al intermediario específico de acuerdo a la reivindicación 19 siendo una acril amida aromática específica.

Novedad

La novedad representando una característica del proceso en su totalidad es vista en el uso de β -(P*)oxi acrilamidas aromáticas para convertir la última y las tioureas en derivados de 2-aminotiazol

Dentro de todos los documentos citados en el reporte de búsqueda así como referidos por el solicitante en la descripción, D1 y D2 parecen representar los más cercanos relacionados. D1 se refiere al uso de α -haloacetamida y tiourea en presencia de un solvente adecuado para dar 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxamidas.

D2 describe la reacción de β -etoxi acrilatos y tioureas para preparar los productos finales deseados.

La novedad puede ser reconocida en vista de un reactivo muy específico usado en la síntesis y también reclamado independientemente en la reivindicación 19.

La materia-objeto completa reclamada parece ser novedosa.

Actividad Inventiva

El problema fundamental en la presente solicitud parece residir en la provisión de un proceso "nuevo y eficiente" (ver descripción, página 3) para preparar 2-aminotiazol-5-carboxamida. La solución reside en la provisión de que el proceso reclamado para convertir β -(P*)oxi acril amidas aromáticas y tioureas o derivados de aminotiazol. Los ejemplos dados en la solicitud muestran que el problema ha sido resuelto y que los rendimientos también parecen ser buenos o incluso "elevados" como se explico en la solicitud en la página 18, líneas 21 y 22. A este respecto, es claro que en vista de las múltiples etapas de reacción para lograr el producto final, los rendimientos totales no son inmediatamente claros y que el solicitante es requerido a tomar una postura sobre esto.

La reivindicación 19, se refiere al intermediario, y también satisface en principio los requerimientos de patentabilidad, ya que:

- a) el intermediario reclamado toma parte en el proceso para la preparación de en principio productos subsecuentes patentables,
- b) el intermediario mencionado da una "contribución estructural" al producto subsiguiente,
- c) No existe arte previo relevante relacionado al producto subsiguiente así como arte previo relacionado al intermediario, cuyo aprendizaje pudiera obviamente ser usado para obtener el producto subsiguiente deseado en el proceso análogo.

Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 25 y 28 sobre la cuestión que si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también depende de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones referidas al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero pudiera permitir, sin embargo, reivindicaciones referidas a un compuesto conocido para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Invencción 2

La segunda invención se refiere a un monohidrato cristalino del compuesto de la formula (IV) así como al solvato de butanol cristalino del mismo así como al proceso para preparar monohidrato cristalino del compuesto de formula (IV).

Con respecto al uso de la definición " monohidrato cristalino .. o solvato butanol" en las reivindicaciones 20 o 29 respectivamente, se le recuerda al solicitante que no es suficiente simplemente definir una forma cristalina específica con un termino ya que las reivindicaciones deben ser redactadas en términos de las características técnicas de la invención , de otra manera, la persona experta en el arte podría no conocer de manera absoluta a cual estructura cristalina distinta se refiere exactamente.

El patrón de difracción es por lo tanto necesario a fin de definir el material cristalino reclamado de acuerdo a cada reivindicación independiente.

Novedad

El compuesto reclamado difiere de aquellos conocidos del D4 en esta combinación específica de los tres anillos hetero que adicionalmente portan un puente amino así como una carboxamida.

La novedad por lo tanto es reconocida.

[Handwritten signature] 247

Actividad Inventiva

El problema fundamental de la presente invención se refiere a la provisión de inhibidores SRC-ABL de pequeñas moléculas duales útiles en el tratamiento de enfermedades oncológicas. La solución reside en la provisión de los compuestos de fórmula general (IV). Los compuestos son reclamados los cuales pueden per se mostrar algunas propiedades o efectos haciendo de los mismos una actividad creíble como inhibidor de la familia de cinasas SRC y además diferente o ventajosa sobre los compuestos previos como se describe en el arte previo.

La clase relacionada de compuestos es representada por la mayoría de los compuestos descritos en D4, como también ha sido referido por el solicitante en la descripción

En ausencia de cualquier efecto substancial (inesperado)(relevante para la aplicación o uso terapéutico) de las formas cristalinas reclamadas, ninguna etapa inventiva podría ser conocida para las formas cristalinas reclamadas y la materia objeto referida de esas formas.

Ninguna invención puede ser en la detección de posibles compuestos cristalinos novedosos.

Para que una etapa inventiva sea establecida se necesita evidencia concreta.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To

RECEIVED
BMS PATENT LAWVANATTEN, M
Bristol-Myers Squibb Company
P O Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

APR 25 2005

Docketed Item

Due Date

Attorney

IMPORTANT NOTIFICATION

Date of mailing (day/month/year) <u>12 April 2005 (12 04 2005)</u>	
Applicant's or agent's file reference <u>10196 PCT</u>	
International application No PCT/US05/003728	International filing date (day/month/year) 04 February 2005 (04 02.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 06 February 2004 (06 02.2004)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al	

- 1 By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- 2 (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- 3 (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
06 February 2004 (06 02 2004)	60/542,490	US	07 April 2005 (07 04 2005)
04 November 2004 (04 11 2004)	60/624,937	US	07 April 2005 (07 04 2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Huynh Khuong Kari

Facsimile No +41 22 740 14 35

Facsimile No +41 22 338 70 80
Telephone No +41 22 338 9780

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

ETG
249

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	10196 PCT
I	Title of invention	PROCESS FOR PREPARING 2-AMINOTHIAZOLE-5-AROMATIC CARBOXAMIDES AS KINASE INHIBITORS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Address	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No	609-252-4000
II-9	Facsimile No.	609-252-4526
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CHEN, Bang-Chi
III-1-5	Address	28 Maion Dr. Plainsboro, NJ 08536 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	DROGHINI, Roberto
III-2-5	Address	39 Galilee Candiac, Quebec J5R 3T5 Canada
III-2-6	State of nationality	CA
III-2-7	State of residence	CA
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	LAJEUNESSE, Jean
III-3-5	Address	178 Mermoz Candiac, Quebec J5R 4T2 Canada
III-3-6	State of nationality	CA
III-3-7	State of residence	CA
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	DIMARCO, John, D.
III-4-5	Address	16 Neal Drive East Brunswick, NJ 08816 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	GALELLA, Michael
III-5-5	Address	54 Chipper Drive Kendall Park, NJ 08824 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-5	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-6-1	This person is	US only
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	CHIDAMBARAM, Ramakrishnan
III-6-5	Address	56 Stanford Road East Pennington, NJ 08534 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	VANATTEN, Mary, K.
IV-1-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
IV-1-3	Telephone No	609-252-4091
IV-1-4	Facsimile No	609-252-4526
IV-1-6	Agent's registration No	39.408
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	GOLIAN, Paul, D. (42,591); BABAJKO, Suzanne; BAXAM, Deanna (45,266); SUN, Jing, G. (45,914); BOGIE, Terence (44,544); BUCHHOLZ, Briana (39,123); D'AMICO, Stephen (46,652); DAVIS, Stephen (26,693); DUNCAN, Laurelee (44,096); DUNCAN, Sammy (46,675); GIBBONS, Maureen, S. (44,121); KILCOYNE, John (33,100); KLEIN, Christopher (34,363); KORSEN, Elliott (32,705); LAMERDIN, John (44,858); LANGE, Keith (44,201); O'BRIEN, Maureen, P., Ph.D (42,043); PEIST, Kenneth (45,006); PROVOOST, Jonathan (44,292); RODNEY, Burton (22,076); SHER, Audrey (39,024); WINSLOW, Anastasia (40,875);

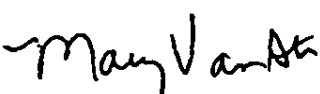
PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

		ALGIERI, Aldo (31,697); DUBOFF, Samuel (25,969); EPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren, K. (33,810); MINGO, Pamela, A. (48,256); GU, Henry, H. (55,227); GREENBLATT, Gary, D. (47,609); PATEL, Rena, Ph.D. (41,412); PARLETT, Nickki, L. (44,996); WANG, Joseph, C. (44,391); WILLE, Louis, J. (32,954); CHIN, Jennifer, T., Ph.D. J.D. (47,487); KRIGER, Stuart, E. (28,731); COHEN, Jacqueline, M. (51,574)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	06 February 2004 (06.02.2004)
VI-1-2	Number	60/542,490
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	04 November 2004 (04.11.2004)
VI-2-2	Number	60/624,937
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s)	VI-1, VI-2
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	66	-
IX-3	Claims	10	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	6	-
IX-7	TOTAL	89	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other		
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	VANATTEN, Mary, K.	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

254

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings.	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

Petitorio PCT

255

0	Para uso de la Oficina receptora únicamente	
0-1	Solicitud internacional N°	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre de la oficina receptora y Solicitud internacional PCT	
0-4	Forma - PCT/RO/101 petitoria	
0-4-1	Preparado usando	PCT-EASY Versión 3.50 (actualizada 0002.169)
0-5	Petición El abajo firmante pide que la presente solicitud sea tramitada de conformidad con el Tratado de Cooperación en materia de Patentes.	
0-6	Oficina Receptora (especificada por el solicitante)	Oficina Estadounidense de Patentes (USPTO) (RO/EU)
0-7	Referencia de archivo de solicitantes o agentes	10196 PCT
I	TITULO DE LA INVENCIÓN	PROCESO PARA PREPARAR 2-AMINOTIAZOL-5-CARBOXAMIDAS AROMÁTICAS COMO INHIBIDORES DE LA CINASA
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es.	Solicitante únicamente
II-2	Solicitante para	Todos los estados designados excepto US
II-4	Nombre	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Dirección	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de America
II-6	Estado de Nacionalidad	EU
II-7	Estado de Residencia	EU
II-8	Teléfono No	609-252-4000
II-9	Fax No	609-252-4526
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es.	Inventor y solicitante
III-1-2	Solicitante para.	Solo US
III-1-4	Nombre (ULTIMO, primero)	CHEN, Bang-Chi
III-1-5	Dirección	28 Maion Dr. Plainsboro, NJ 08536 Estados Unidos de America
III-1-6	Estado de Nacionalidad	EU
III-1-7	Estado de Residencia	EU
III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es	Inventor y solicitante
III-2-2	Solicitante para	Solo US
III-2-4	Nombre (ULTIMO, primero)	DROGHINI, Roberto
III-2-5	Dirección	39 Galilee Candiac, Quebec J5R 3T5

Petitorio PCT

234

III-2-6	Estado de Nacionalidad	Canada
III-2-7	Estado de Residencia	CA
III-3	Solicitante y/o inventor	CA
III-3-1	Esta persona es	Inventor y solicitante
III-3-2	Solicitante para	Solo US
III-3-4	Nombre (ULTIMO, primero)	LAJEUNESSE, Jean
III-3-5	Dirección.	178 Mermoz Candiac, Quebec J5R 4T2 Canada
III-3-6	Estado de Nacionalidad	CA
III-3-7	Estado de Residencia	CA
III-4	Solicitante y/o inventor	
III-4-1	Esta persona es.	Inventor y solicitante
III-4-2	Solicitante para:	Solo US
III-4-4	Nombre (ULTIMO, primero)	DIMARCO, John, D.
III-4-5	Dirección	16 Neal Drive East Brunswick, NJ 08816 Estados Unidos de América
III-4-6	Estado de Nacionalidad	EU
III-4-7	Estado de Residencia	EU
III-5	Solicitante y/o inventor	
III-5-1	Esta persona es:	Inventor y solicitante
III-5-2	Solicitante para	Solo US
III-5-4	Nombre (ULTIMO, primero)	GALELLA, Michael
III-5-5	Dirección.	54 Chipper Drive Kendall Park, NJ 08824 Estados Unidos de América
III-5-6	Estado de Nacionalidad	EU
III-5-7	Estado de Residencia	EU
III-6	Solicitante y/o inventor	
III-6-1	Esta persona es:	Inventor y solicitante
III-6-2	Solicitante para	Solo US
III-6-4	Nombre (ULTIMO, primero)	CHIDAMBARAM, Ramakrishnan
III-6-5	Dirección.	56 Stanford Road East Pennington, NJ 08534 Estados Unidos de América
III-6-6	Estado de Nacionalidad	EU
III-6-7	Estado de Residencia	EU
IV-1		Agente
IV-1-1	Nombre (ULTIMO, primero)	VANATTEN, Mary, K.
IV-1-2	Dirección.	Bristo-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Yersey 08543-4000 Estados Unidos de América
IV-1-3	No. Telefono	609-252-4091
IV-1-4	No. Fax	609-252-4526
IV-1-6	Agente de registro No.	39.408

Petitorio PCT

257

IV-2	Agentes adicionales	Agentes adicionales con el mismo domicilio
IV-2-1	Nombre(s)	GOLIAN, Paul, D. (42,591); BABAJKO, Suzanne; BAXAM, Deanna (45,266), SUN, Jing, G (45,914); BOGIE, Terence (44,544), BUCHHOLZ, Briana (39,123), D'AMICO, Stephen (46,652), DAVIS, Stephen (26,693), DUNCAN, Laurelee (44,096); DUNCAN, Sammy (46,675), GIBBONS, Maureen, S. (44,121); KILCOYNE, John (33,100), KLEIN, Christopher (34,363); KORSEN, Elliott (32,705), LAMERDIN, John (44,858), LANGE, Keith (44,201), O'BRIEN, Maureen, P., Ph.D (42,043), PEIST, Kenneth (45,006), PROVOOST, Jonathan (44,292), RODNEY, Burton (22,076), SHER, Audrey (39,024), WINSLOW, Anastasia (40,875), ALGIERI, Aldo (31,697), DUBOFF, Samuel (25,969); EPPERSON, James (52,867), MAKUJINA, Shah (41,174), RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren, K. (33,810); MINGO, Pamela, A. (48,256); GU, Henry, H. (55,227), GREENBLATT, Gary, D. (47,609), PATEL, Rena, Ph.D. (41,412), PARLETT, Nickki, L (44,996); WANG, Joseph, C. (44,391), WILLE, Louis, J. (32,954), CHIN, Jennifer, T, Ph.D J.D (47,487); KRIEGER, Stuart, E. (28,731), COHEN, Jacaueleine, M. (51,574)
V	Designación de estados	
V-1	Patente Regional (otros tipos de protección si los hay se especifican entre paréntesis después de la designación concerniente)	
VI-1	Solicitud de reivindicación de prioridad previa nacional	
VI-1-1	Fecha de presentación	06 Febrero 2004 (06 02.2004)
VI-1-2	Solicitud N°	60/542,490
VI-1-3	País	US
VI-2	Solicitud de reivindicación de prioridad previa nacional	
VI-2-1	Fecha de presentación	04 Noviembre 2004 (04.11.2004)
VI-2-2	Solicitud N°	60/624,937
VI-2-3	País	EU

Petitorio PCT

258

VI-3	Se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud anterior/de las solicitudes anteriores identificada(s) supra como punto o punto(s)	VI-1, VI-2	
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Elegida	Oficina Europea de Patentes (EPO) (ISA/JP)	
VIII	Declaraciones	Numero de declaraciones	
VIII-1	Declaración como para la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración como para la autorización del solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para solicitar y garantizar una patente	-	
VIII-3	Declaración como para la autorización del solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para reivindicar la prioridad de la solicitud previa	-	
VIII-4	Declaración de los inventores (sólo para los propósitos de designación de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración como descripciones o excepciones no perjudiciales para carecer de novedad	-	
IX	Lista de verificación	Numero de hojas	Archivos electronicos anexos
IX-1	Petitorio	6	✓
IX-2	Descripción	66	-
IX-3	Reivindicaciones	10	-
IX-4	Resumen	1	✓
IX-5	Dibujos	6	-
IX-7	Total	89	
	Puntos acompañantes	Papel de documento(s) anexos	Archivo(s) electronico anexos
IX-8	Hoja de calculo de tasa	✓	-
IX-9	Poder separado firmado Protesta del Abogado	-	✓
IX-17	Diskette PCT-EASY	-	
IX-18	Otro (especificar)		
IX-18	Otro (especificar)		
IX-19	Idioma de presentación de la solicitud internacional de patente	Inglés	
IX-1	Firma del solicitante o del mandatario	(RÚBRICA)	
IX-1-1	Nombre	VANATTEN, Mary., K	

Petitorio PCT

254

PARA LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE

10-1	Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional	
10-2	Dibujos	
10-2-1	Recibidos	
10-2-2	No recibidos	
10-3	Fecha efectiva de recepción, rectificada de la recepción ulterior pero dentro del plazo, de documentos o de dibujos que completa la pretendida solicitud internacional	
10-4	Fecha de recepción, dentro del plazo de las correcciones solicitadas según el Artículo 11(2) del PCT	
10-5	Autoridad de búsqueda internacional	ISA/EP
10-6	Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda	

PARA USO ÚNICAMENTE DE LA OFICINA INTERNACIONAL

11-1	Fecha de recepción del ejemplar Original por la Oficina Internacional	
------	---	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)
0-9	Applicant's or agent's file reference	
2	Applicant	
12	Calculation of prescribed fees	
12-1	Transmittal fee T	⇒ 300
12-2-1	Search fee S	⇒ 1000
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1134
12-4	Remaining sheets	59
12-5	Additional amount (X) I2	12
12-6	Total additional amount I2	708
12-7	I1 + I2 = I	1842
12-12	EASY Filing reduction R	-81
12-13	Total International filing fee (=R) I	⇒ 1761
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested	2
12-15	Fee per document (X) I20	20
12-16	Total priority document fee: P	⇒ 40
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒ 3101
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-21	Deposit account No.	19-3880
12-22	Date	04 February 2005 (04.02.2005)
12-23	Name and signature	VANATTEN, Mary, K. <i>Mary Van</i>

26/

13-1-1	Applicant Remarks	The abstract contains a chemical structure. The place where it should be inserted is indicated by brackets with the following text: "Insert chemical structure here"
13-2-7	Validation messages Contents	Yellow! The power of attorney or a copy of the general power of attorney will need to be furnished unless all applicants sign the request form.
13-2-8	Validation messages Fees	Green? Please confirm that fee schedule utilized is the latest available
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
13-2-10	Validation messages Annotations	Green? All indications that can be made on the Request form are specifically provided for by the software. Please confirm validity of additional indication.

16~
The invention relates to processes for preparing compounds having the formula, [CHEMICAL STRUCTURE]

and crystalline forms thereof, wherein Ar is aryl or heteroaryl, L is an optional alkylene linker, and R2, R3, R4,

and R5, are as defined in the specification herein, which compounds are useful as kinase inhibitors, in particular,

inhibitors of protein tyrosine kinase and p38 kinase.

263

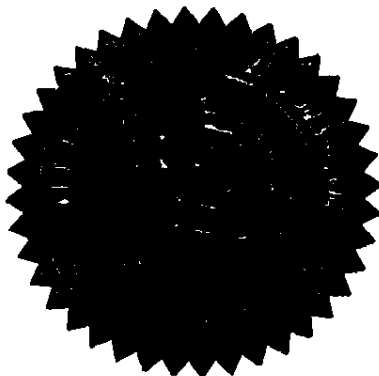
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

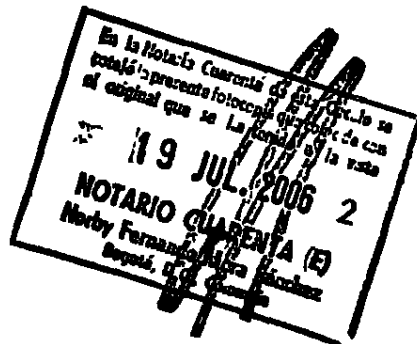
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAURA O KNOBL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAURA O KNOBL, NOTARY

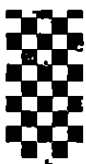
CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JANUARY 2006
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A248886
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac





Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a. JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas, acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

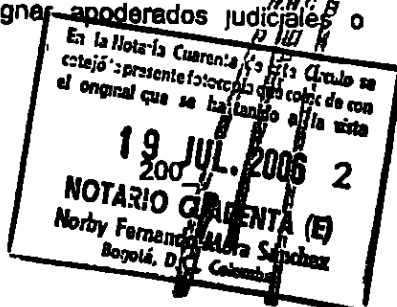
A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, Bogotá, Colombia, con facultades, para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in Princeton, New Jersey, USA

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions, claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims, to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 1st day Jan of 2006

Signature Suzanne E. Babajko

Name Senior Patent Counsel
Title

26)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de
personalmente compareció ante mí

On this 11 day of January of 2006 personally
appeared before me SUZANNE E. BABAJKO

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior
documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él
(ella) es

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 (she) is the
SENIOR PATENT COUNSEL

de

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; 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
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 objeto social de la
sociedad

Which is legally constituted for a term not yet expired, that
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
purpose of company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the
documents that prove the existence of the company.

Estado de
con fecha

State of
under date of

y que quien confiere el presente poder es su representante.

and that he (she) who grants the present power of attorney
is its Representative.

Notario Público (sello)

Public Notary (Seal)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

On this 11th day of January of 2006
personally appeared before me
Suzanne E. Babajko

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

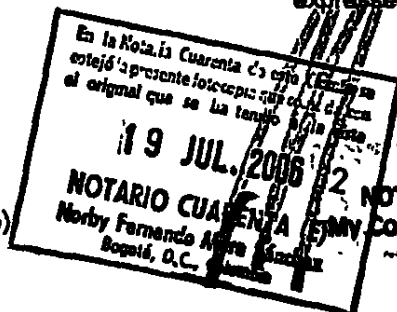
who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
grant(s) the document for the uses and purposes therein
expressed.

Notario Público (sello)

Notary Public

MAURA O. KNOBL

NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires July 21, 2008



LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

244

**TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en Princeton, New
Jersey, Estados Unidos de América.**

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

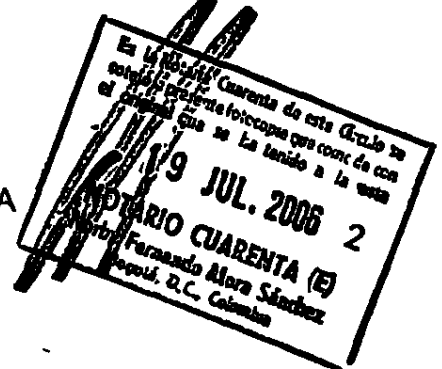
- 1 PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MAURA O KNOBL
- 3 ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
MAURA O KNOBL, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
- 6 EL 13 DE ENERO DE 2006
7. POR. John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A248886
- 9 SELLO/TIMBRE:

10. FIRMA

(Firma)





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

267

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMIS
PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-076384- -00000-0000
Fec: 2008-08-03 18:04:26 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYB
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION Folios: 288

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotografica 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

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