



PCT
CAPÍTULO II

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-32013

21 EXPEDIENTE No.

54 TÍTULO DERIVADOS NOVEDOSOS DE FENILAMINOPYRIMIDINA COMO INHIBIDORES
DE BCR-ABL CINASA Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

CO7D 401/04

A61K 31/506

A61P 35/02

71 SOLICITANTE NATCO PHARMA LIMITED

CO7C 233/66

DOMICILIO

Road No 2 Banjara Hills, Hyderabad, Andhra Pradesh, India

74 APODERADO

JERONIMO CASTILLO BONILLA

22 BOGOTÁ, D. C.,

09 04 2007

Por, (firma, Afirmar)

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Hacienda 07-03.2013-00000-0000
P.O. BOX 2013-2013-00000-0000
100 11 PATENTE
CIVIL 3/11 FASENACIONAL
AC 411 PRESENTACION FORM 128

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad, ☐ Capítulo I ☒ Capítulo II			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: NATCO PHARMA LIMITED Dirección: Natco House, Road N°2, Banjara Hills, Hyderabad, Andhra Pradesh, India Nacionalidad o Domicilio: Indú Lugar de Constitución: India Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JERONIMO CASTILLO BONILLA Dirección: Calle 83A N° 14-17 apto 311 Bogotá, D.C. Teléfono: 2 383493 Fax: 2 182351 E-mail: info@pcastillopineda.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: 79462067 T.P. 104162	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: KOMPILLA, Amala Kishan Dirección: Natco House, Road N°2 Banjara Hills, Hyderabad, Andhra Pradesh, India Nacionalidad o Domicilio: Indú		
5 PCT (88) Solicitud Internacional No. PCT/IN2005/000243 Fecha: Julio 19, 2005 Publicación Internacional No. WO 2006/027785 A1 Fecha: Marzo 16, 2006			
6 Título (54) DERIVADOS NOVEDOSOS DE FENILAMINOPYRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE BCR-ABL CINASA Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/64 A61K 31/506 A61P 35/02 C07C 233/66			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen INDIA	(32) Fecha Sept 9, 2004	(31) Número de Solicitud 908/CHE/2004
9 Comprobante de pago No 07 29953 Fecha 29 03 07			

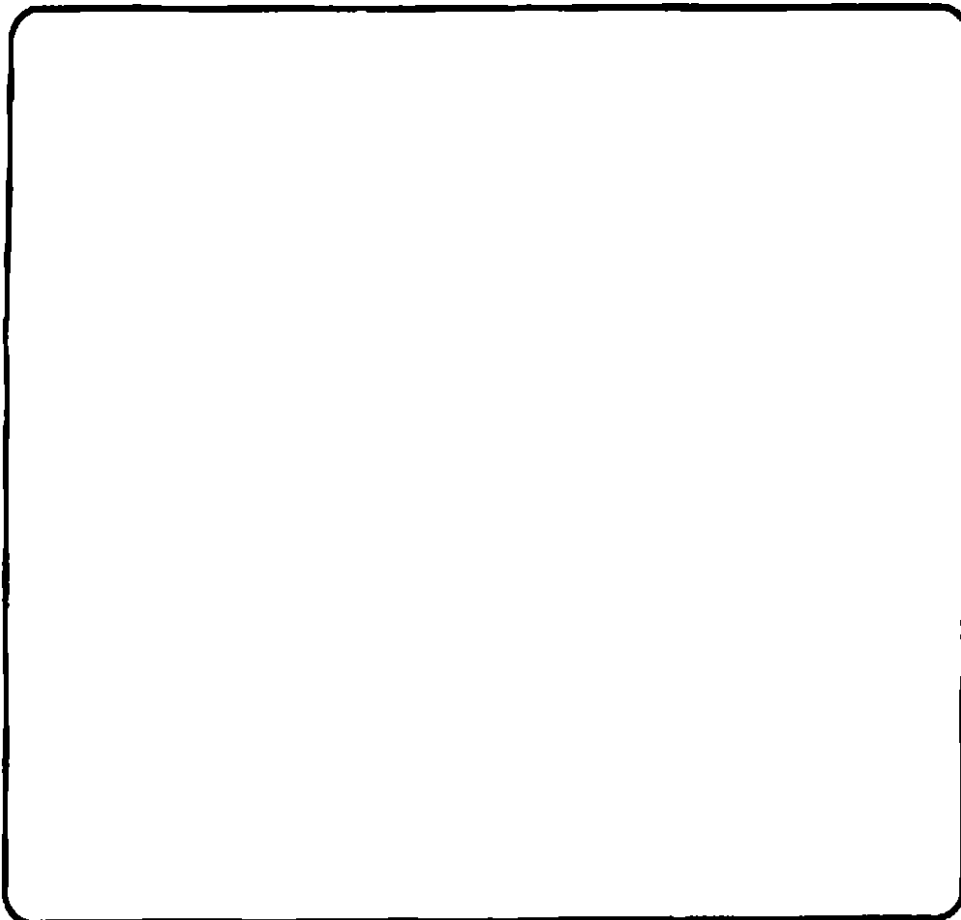
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de representación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso.
- ☐ Documentos de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ DISEÑO PUBLICACIÓN INTERNACIONAL Y EXTRACTOS

1

FIGURA CARACTERÍSTICA.



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JERÓNIMO CASTILLO BONILLA

FIRMA

C.C. 79462057

T P 104167

Instrucciones para la presentación del os anexos ver reverso de esta página

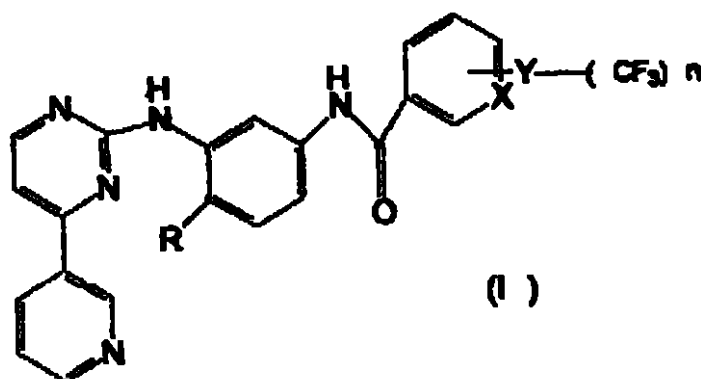
(Continuación Inventores)

Nombre	ADIBHATLA KALI SATYA, Bhujanga rao
Dirección	Natco House, Road N° 2, Banjara Hills, Hyderabad, Andhra Pradesh, India
Nacionalidad	Indu
Nombre	RACHAKONDA, Sreenivas
Dirección	Natco House, Road N° 2, Banjara Hills, Hyderabad, Andhra Pradesh, India
Nacionalidad	Indu
Nombre	PODILI, Khadgapathi
Dirección	Natco House, Road N° 2, Banjara Hills, Hyderabad, Andhra Pradesh, India
Nacionalidad	Indu
Nombre	VENKAIAH CHOWDARY, Nannapaneni
Dirección	Natco House, Road N° 2, Banjara Hills, Hyderabad, Andhra Pradesh, India
Nacionalidad	Indu

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 908/O-E/2004 09/09/2004 INDIA		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) NATCO PHARMA LIMITED (72) Inventor(es) Kompella Anala Kishan, Adibhatla Kail Satya Bhujanga rao, Rachakonda Sreenivas, Podili Khadgapatni, Venkataiah Chowdary Nannapaneni (74) Apoderado JERONIMO CASTILLO BORILLA	
(85) Fecha límite inicio fase nacional. Abril 9, 2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud. Fecha No. de solicitud PCT/ IN2005/000243 19/07/2005		(87) Publicación internacional Fecha. Fecha (dd/mm/aa) 16/03/2006 N° publicación. WO 2006/027795 A1	
(54) Título: DERIVADOS NOVEDOSOS DE FENILAMINOPIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE BCR-ABL CINASA Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION			

Resumen - Resumen(s):

1. Fenil amino pirido pirimidinas novedosas de la fórmula general (I)



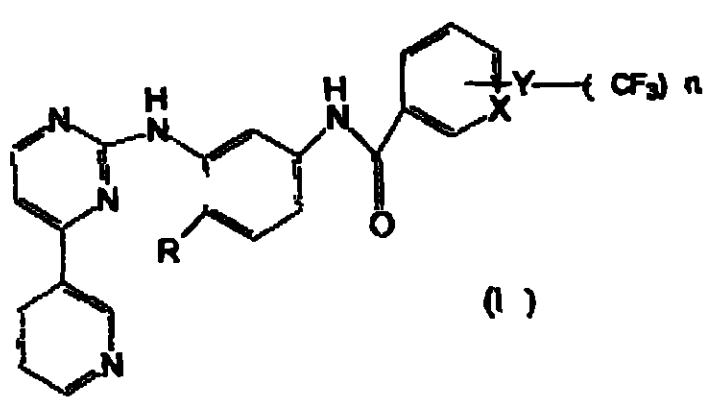
en donde los símbolos tienen los siguientes significados

Serie A	Serie B
X = CH	X = N
n = 1, 2	n = 1
R = H, Me	R = H, Me
Y = O (cero), S, SO, SO ₂	Y = O (cero), S, SO, SO ₂

y sus sales farmacéuticamente aceptables

52 Un proceso para la preparacion de novedosas fenilamino pirimidinas de la fórmula I, en donde los simbolos tienen los significados indicados a

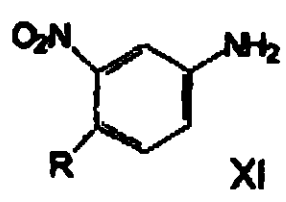
continuación



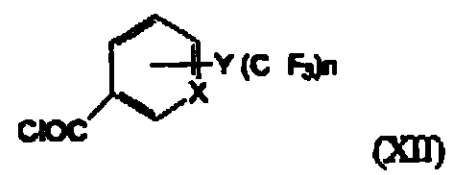
Serie A	Serie B
X = CH	X = N
N = 1, 2	n = 1
R = H, Me	R = H, Me
Y = 0 (cero), S, SO, SO ₂	Y = 0 (cero), S, SO, SO ₂

sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, que comprende

(i) condensar 4-metil-3-nitroanilina de la fórmula (XI)

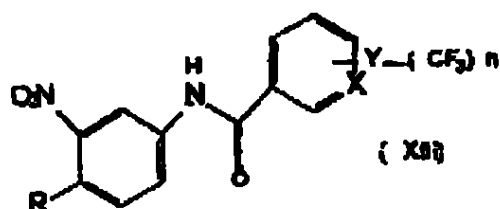


en donde R representa hidrogeno o metilo, con cloruros de trifluoro metil aroilo de la formula (XII)



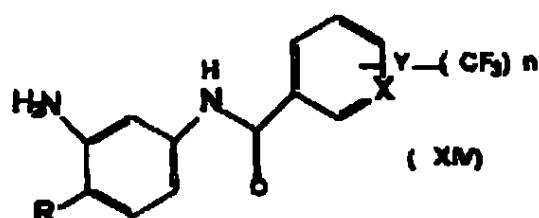
n representa 1 o 2 y X representa N o H y Y representa 0 (zero), S, SO, SO₂, en la presencia de disolvente cloro hidrocarburo y una base a una temperatura en el rango de 30 a 40 °C, para producir la novedosas nitro trifluorometil aroil amidas intermedias de la fórmula (XIII)

7



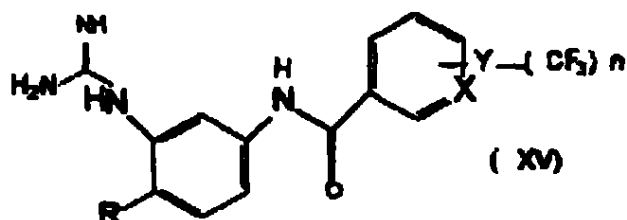
donde R y n tienen los significados dados anteriormente,

- (ii) reducir los compuestos novedosos resultantes de la fórmula (XIII) usando un agente reductor ácido-metal, a una temperatura en el rango de 0-5°C, para producir las novedosas amino trifluorometil aroil amidas intermedias de la fórmula (XIV)



donde R y n tienen los significados dados anteriormente,

- (iii) condensar los compuestos de la fórmula (XIV) con cianamida (CNNH₂), a una temperatura en el rango de 60 a 95°C en la presencia de un disolvente polar y un ácido inorgánico, para producir las novedosas sales intermedias de guanidino trifluorometil aroil amidas de formula (XV)



donde R y n tienen los significados dados anteriormente, y

- (iv) condensar los compuestos novedosos de la formula (XV) con un compuesto de fórmula (XVI) en la presencia de a base y a una temperatura en el rango de 30 a 40 °C para producir los compuestos novedosos de la fórmula general (I) donde R, n, X son como ya se defino y, si se desea, convertir los compuestos novedosos de la fórmula I en sales farmacéuticamente aceptables, por métodos convencionales

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

908NMLBK

0	Para uso únicamente de la oficina receptora	
0-1	Solicitud Internacional No.	1
0-2	Fecha presentación Internacional	
0-3	Nombre de la Oficina receptora y "PCT Solicitud Internacional"	

0-4 0-4-1	Formato - PCT/RU/101 PCT Petitorio Preparación usada	PCT-FACIL Version 3.50 (Construida 0002.173)
0-5	Petición El abajo firmado requiere que la presente solicitud internacional sea procesada de acuerdo al PCT	
0-6	Oficina receptora especificada por el solicitante	Oficina de Patentes y Marcas de India (RO/IN)
0-7	Referencia Solicitante	908NMLBK
1	Título de invención	DERIVADOS NOVELOSOS DE FERTALYTHIOPIR 4DINA PROCESOS Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
11.1 11.2 11.4 11.5	Solicitante Esta persona es Solicitud para Nombre Dirección	Solicitante únicamente Todos los Estados designados excepto Estados Unidos NATCO PHARMA LIMITED "NATCO HOUSE", Road No. 2 BANJARA HILLS, 500033 HYDERABAD, ANDHRA PRADESH India
11.6	Estado de Nacionalidad	IN
11.7	Estado de Residencia	IN
11.8	Teléfono	++91 40 23547532
11.9	Fax	++91 40 23548243
11.10	e-mail	patent@natcopharma.co.in
11.11	Número de Registro de los solicitantes ante la Oficina	NIL

PCT REQUEST

9029MEBK

Original (for SUBMISSION)

111-1	Solicitante y/o inventor	Solicitante e inventor Todos los Estados designados KOMPELLA, Anula Kishan NATCO PHARMA LIMITED "NATCO HOUSE", Road No. 2 BANJARA HILLS, HYDERABAD, 500033 HYDERABAD
111-1-1	esta persona es	
111-1-2	Solicitante para	
111-1-4	Nombre (ÚLTIMO,PRIMERO)	
111-1-5	Dirección	
111-1-6	Estado de Nacionalidad	India IN IN
111-1-7	Estado de Residencia	
111-2	Solicitante y/o inventor	Solicitante e inventor Todos los Estados designados ADIBHATLA KAI SATYA, Bhujanga rao NATCO PHARMA LIMITED "NATCO HOUSE", Road No. 2 BANJARA HILLS, 500033 HYDERABAD, ANDHRA PRADESH
111-2-1	esta persona es	
111-2-2	Solicitante para	
111-2-4	Nombre (ÚLTIMO,PRIMERO)	
111-2-5	Dirección	
111-2-6	Estado de Nacionalidad	India IN IN
111-2-7	Estado de Residencia	
111-2-11	Número de Registro de los solicitantes ante la Oficina	
111-3	Solicitante y/o inventor	Solicitante e inventor Todos los Estados designados RACLAKONDA, Sureshwar NATCO PHARMA LIMITED "NATCO HOUSE", Road No. 2 BANJARA HILLS, 500033 HYDERABAD, India
111-3-1	esta persona es	
111-3-2	Solicitante para	
111-3-4	Nombre (ÚLTIMO,PRIMERO)	
111-3-5	Dirección	
111-3-6	Estado de Nacionalidad	IN IN IN
111-3-7	Estado de Residencia	
111-3-11	Número de Registro de los solicitantes ante la Oficina	

Original (for SUBMISSION)

III-4	Solicitante y/o inventor	Solicitante e inventor
III-4-1	esta persona es	Todos los Estados designados
III-4-2	Solicitante para	PODILL Khadgipathi
III-4-4	Nombre (ÚLTIMO,PRIMERO)	NATCO PHARMA LIMITED
III-4-5	Dirección	"NATCO HOUSE", Road No 2 BANJARA HILLS, HYDERABAD, 500033 HYDERABAD
III-4-6	Estado de Nacionalidad	India
III-4-7	Estado de Residencia	IN IN
III-5	Solicitante y/o inventor	Solicitante e inventor
III-5-1	esta persona es	Todos los Estados designados
III-5-2	Solicitante para	VENKAIAH CHOWDARY, Narsapuram
III-5-4	Nombre (ÚLTIMO,PRIMERO)	NATCO PHARMA LIMITED
III-5-5	Dirección	"NATCO HOUSE", Road No 2 BANJARA HILLS, 500033 HYDERABAD, ANDHRA PRADESH
III-5-6	Estado de Nacionalidad	India
III-5-7	Estado de Residencia	IN IN
III-5-11	Número de Registro de los solicitantes ante la Oficina	NI
IV-1	Agente o representante común o dirección para correspondencia. Si no se ha asignado Agente o representante común, la siguiente dirección debe ser usada como:	Dirección para correspondencia
IV-1-1	Nombre	DR P KHADGAPATHI
IV-1-2	Dirección	NATCO PHARMA LIMITED "NATCO HOUSE", Road No. 2 BANJARA HILLS, 500033 HYDERABAD, ANDHRA PRADESH India
IV-1-3	Teléfono No	++ 91 40 23547512
IV-1-4	Fax No	+91 91 40 23548243
IV-1-5	e-mail	patent@natcopharma.co.in
IV-7	DESIGNACIONES	
IV-1	La presentación de este requerimiento se constituye bajo la Regla 49(a), la designación de todos los Estados Contratantes limitados por el PCT en la fecha de presentación Internacional, para conservar la protección disponible y, donde sea aplicable, para conceder ambos patentes regionales y nacionales.	

VI	Prioridad reivindicada de una solicitud nacional previa		
VI-1-1	Fecha de Presentación	09 Septiembre 2004 (09.09 2004)	
VI-1-2	Número	998/CTTE/2004	
VI-1-3	País	VN	
VI-2	Documento de Prioridad La Oficina receptora requiere preparar y transmitir a la Oficina Nacional una copia certificada identificada en el item	VI-1	
VII-1	Autoridad Internacional Escogida para la Búsqueda	Oficina Europea de Patentes (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración para la identidad del inventor		
VIII-2	Declaración como el solicitante autorizado, como en la fecha de presentación internacional para solicitar para ser otorgada una patente		
VIII-3	Declaración como el solicitante autorizado como a la fecha de presentación internacional, para reivindicar prioridad de una solicitud previa		
VIII-4	Declaración del inventor (sólo para los propósitos de la designación de los Estados Unidos de América		
VIII-5	Declaración como para no perjudicar revelaciones o s		
IX-19	Figuras de los Dibujos los cuales deben acompañar el	SIX	
IX-1	Requerimiento (incluyendo hojas declaradas)	6	*
IX-2	Descripción	46	-
IX-3	Reivindicaciones	11	-
IX-4	Resumen	1	*
IX-5	Dibujos	6	-
IX-7	TOTAL	70	
IX-1	Items Adicionales	Papel Documenta(s) Adjunto	Documentos adjuntos electrónicamente
	Honorarios por Hoja	*	-
IX-17	Medida Física del PCT Seguro	-	*

IX-19	Figuras de los Dibujos las cuales deben acompañar el	SIX	
IX-20	Lenguaje de presentación de la Publicación Internacional	Inglés	

X-1	Firma del Solicitante, Agente o representante común	
X-1-1	Nombre del Firmante	Fda. NATCO PHARMA LIMITED
X-1-2	Cargo	Dr P KRAGAPATHI DIRECTOR & EXEC VICE PRESIDENT (TECHNICAL)
X-2	Firma del Solicitante, Agente o representante común	
X-2-1	Nombre (ULTIMO, Primero)	Fda. KOMPELLA, Anala kishan
X-2-2	Nombre del Firmante	
X-2-3	Cargo	
X-3	Firma del Solicitante, Agente o representante común	
X-3-1	Nombre (1º TIMO, Primero)	Fda. ADIBHALTLA KALI SATYA, Bhajanga rao
X-3-2	Nombre del Firmante	
X-3-3	Cargo	
X-4	Firma del Solicitante, Agente o representante común	
X-4-1	Nombre (ULTIMO, Primero)	Fda. RACHAKONDA, Sreenivas
X-4-2	Nombre del Firmante	
X-4-3	Cargo	
X-5	Firma del Solicitante, Agente o representante común	
X-5-1	Nombre (ULTIMO, Primero)	Fda. PODILI, Khadgpathi
X-5-2	Nombre del Firmante	
X-5-3	Cargo	
X-6	Firma del Solicitante, Agente o representante común	
X-6-1	Nombre (ULTIMO, Primero)	Fda. VENKAIAH CHOWDARY, Nannapaneni
X-6-2	Nombre del Firmante	
X-6-3	Cargo	

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGUN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
16 de marzo de 2006 (16.03.2006)

PCT

(10) Numero de Publicación Internacional
WO 2006/027795 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 401/04, 401H4, A61K 31/506, A61P 35/02, C07C 233/68, 233/80, C07D 213/82

(21) No. Solicitud Internacional PCT/IN2005/000243

(22) Fecha de Presentación Internacional
19 de Julio de 2005 (19.07.2005)

(25) Idioma de Presentación Inglés

(26) Idioma de Publicación Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad
908/CHE/2004 9 de Septiembre de 2004 (09.09.2004) IN

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de USA) NATCO PHARMA LIMITED (IN/IN); "Natco House" Road N°2 Banjara Hills Hyderabad Andhra Pradesh 500033 (IN)

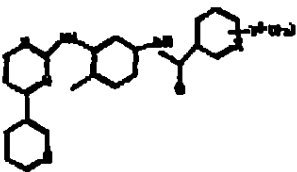
(72) Inventores. KOMPELLA, Amala Kishan (IN/IN); Natco Pharma Limited Natco House, Road N°2, Banjara Hills Hyderabad 500033 (IN). ADIBHATLA KALI SATYA, Bhujanga Rao (IN/IN); Natco Pharma Limited Natco House Road N°2, Banjara Hills Hyderabad Andhra Pradesh (IN) RACHAKONDA, Sreenivas (IN/IN); Natco House Road N°2, Banjara Hills, Hyderabad 500033 (IN) PODILI Khadgapatni (IN/IN); Natco Pharma Limited "Natco House", Road N°2, Banjara Hills Hyderabad, Andhra Pradesh 500033 (IN) VENKAIAH CHOWDARY, Nannapaneni (IN/IN); Natco Pharma Limited, Natco House", Road N°2 Banjara Hills, Hyderabad, Andhra Pradesh 500033 (IN)

(51) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PI, PT

[Continúa en la página siguiente]

(54) Título DERIVADOS NOVEDOSOS DE FENILAMINOPYRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE BCR-ABL GINASA

Numero	ACTIVIDAD (%)	IC50 (nM)
1a	4.1%	1.3%
1b	16.4%	1.8%
1c	19.4%	3.1%
1d	20.0%	20.1%
2a	12.4%	9.3%
3a	20.0%	28.4%
10a	1.6%	19.2%
11a	10.5%	3.8%
12a	10.0%	10.0%
13a	20.7%	20.7%
20a	7.5%	21.0%
30a	10.0%	10.0%
1d	11.0%	22.7%
14a	0.0%	4.5%
20a	20.7%	1.5%
1a	21.0%	9.5%
2a	37.2%	13.0%
1a	31.3%	13.5%
10a	25.1%	15.0%



(57) Extracto La presente invención se refiere a intermediarios novedosos útiles para la preparación de derivados novedosos de fenilaminopirimidina, derivados novedosos de fenilaminopirimidina a una composición farmacéutica que contiene los derivados novedosos de fenilaminopirimidina y a procesos para su preparación. La invención tiene que ver particularmente con derivados novedosos de fenilpirimidinamina de la fórmula general (I). Los novedosos compuestos de la fórmula I pueden usarse en la terapia de Leucemia Mielóide Crónica (CML). Puesto que los valores IC₅₀ de estas moléculas están en el rango de 0.1 a 10.0 nM estos novedosos compuestos son potencialmente útiles para el tratamiento de CML.

Además - [Ejemplo 1, step C1]
Op. 1a - [Ejemplo 1-3, step C6]

WO 2006/027795 A1

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

SK TR), OAPI (BF, BJ CF CG, CI CM, GA,
GN, GQ, GW ML MR NE, SN, TD, TG)

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible).
ARIPO (BW GH GM KE, LS, MW MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Eursiático (AM, AZ, BY
KG KZ MD RU TJ TM) Europea (AT, BE, BG
CH CY, CZ, DE DK, EE ES, FI, FR, GB GR HU
IE, IS, IT LT LU LV MC NL, PL, PT, RO, SE, SI

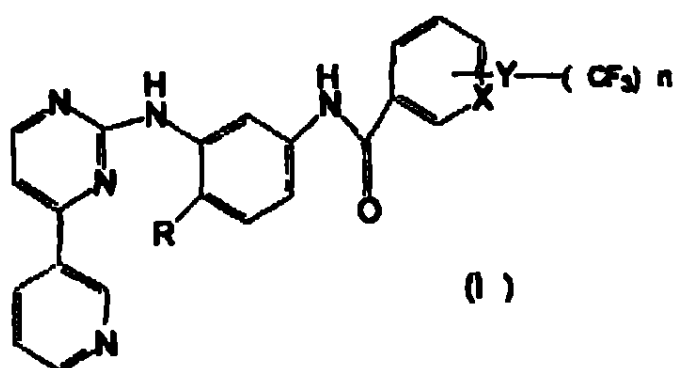
Publicado:

— con informe internacional de búsqueda
con reivindicaciones corregidas y declaración

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas,
remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada
edición regular del Boletín Oficial PCT

DERIVADOS NOVEDOSOS DE FENILAMINOPRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE BCR-ABL CINASA

La presente invención se refiere a intermedios novedosos útiles para la preparación de derivados novedosos de fenilaminopirimidina, a una composición farmacéutica que contiene los derivados novedosos de fenilaminopirimidina y a procesos para su preparación. La invención concierne particularmente a derivados novedosos de fenil pirimidin amina de la fórmula general I indicada a continuación.



En la fórmula los símbolos tienen los siguientes significados

Serie A	Serie B
X = CH	X = N
n=1,2	n=1
R = H, Me	R = H, Me
Y= O(cero), S, SO, SO ₂	Y= O(cero), S, SO, SO ₂

La invención provee asimismo las sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula I como se define mas arriba. Además, la presente invención proporciona también un proceso para la preparación de los novedosos compuestos ya mencionados y sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención ofrece igualmente una composición farmacéutica que contiene los novedosos compuestos de la fórmula general I, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, empleados habitualmente, y un proceso para su

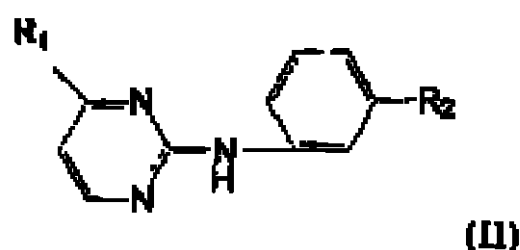
preparacion

Los novedosos compuestos de la formula I pueden usarse en la terapia de la de Leucemia Mieloide Crónica (CML). Puesto que los valores IC_{50} de estas moléculas están en el rango 0.1 a 10.0 nm, estos novedosos compuestos son potencialmente utiles para el tratamiento de CML.

Antecedentes de la invención

Los derivados de fenil pirimidin amina se conocen de las patentes WO 9509851 WO 9509853, EP0588762, WO 9509847, WO 9903854, y EP-B-0-564 409 como compuestos efectivos para el tratamiento de tumores.

Por ejemplo en WO 9509851 se divulgan compuestos de la fórmula general II:



en donde

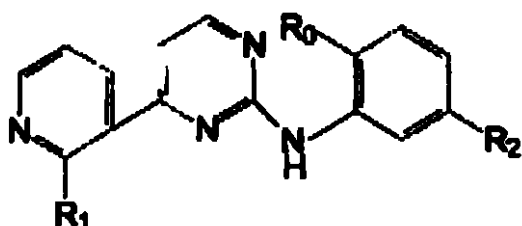
R1 es un radical ciclico sustituido, radical ciclico que se enlaza a un atomo de carbono del anillo en cada caso y que se selecciona de fenilo, piridilo, pirazinilo, triazolilo, pirimidinilo, piridazinilo e imidazolilo, y seleccionándose los sustituyentes del radical ciclico, ya mencionado, de uno o mas de los grupos halógeno, ciano, carbamilo, $-C(=O)-OR_3$, $-C(=O)-R_4$, $-SO_2-N(R_5)-N(R_7)-R_8$, $-OR_9$ y alquilo inferior sustituido con fluor,

en donde R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son cada uno independientemente de los demas hidrogeno o alquilo inferior, que no se sustituye o se sustituye por mono- o di-alquilamino inferior, y

R2 se selecciona de halógeno, ciano, carbamilo, $-C(=O)-OR_{10}$, $-C(=O)-R_{11}$, $-SO_2-N(R_{12})-R_{13}$, $-N(R_{14})-R_{15}$, $-OR_{16}$ y alquilo inferior sustituido con

flúor, en donde R10, R11, R12, R13, R14, R15 y R16 son cada uno independientemente de los demás hidrógeno o alquilo inferior, que no se sustituye o se sustituye por mono- o di-alquilamino inferior, o una sal de tal compuesto, que tiene por lo menos un grupo formador de sal

En WO 9509853 se divulgan compuestos derivados de N-fenil-2-pirimidinamina de la fórmula general III



Un derivado de N-fenil-2-pirimidinamina de fórmula III, en donde R0 es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior,

R1 es

a) N-(amino-alquilo inferior)-carbamoilo,

b) N-(hidroxi-alquilo inferior)-carbamoilo,

c) hidrazino,

d) ciclohexil-amino que no se sustituye o se sustituye por amino,

e) piperazinilo que no se sustituye o se sustituye por amino-alquilo inferior,

f) morfolinilo, o

g) alquilamino inferior que se sustituye por morfolinilo, hidroxi-alquilamino inferior, ciano, imidazolilo, guanidilo, amino, alcanoilamino inferior, alquilamino inferior-carbonilamino, amidino, di-alquilamino inferior-ciclohexilo, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, carbamoilo, N-hidroxi-carbamoilo, hidroxi, alcoxi inferior, dihidroxifosforilo, piperazinilo, alcanoil inferior-piperazinilo, formilpiperazinilo, proilamido o por un radical de la fórmula $H_2N-CH(R)-C(=O)-NH-$ en donde R es hidrógeno, C1-C4 alquilo, bencilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-etilo, mercaptometilo, 2-metilto-etilo, indol-3-il-metilo, fenil-metilo, 4-hidroxi-fenil-metilo, carbamoil-metilo, 2-carbamoil-etilo, carboxi-metilo, 2-carboxi-etilo, 4-amino-butilo, 3-guanidil-propilo o R es 1H-imidazol-4-il-metilo, y

R2 es C1-C6 alquilo, C1-C3 alcoxi, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, hidroxilo, fenilo, amino, mono(C1-C3 alquilo)amino, di(C1-C3 alquilo)amino, C2-C4 alcanilo, propenilo, carboxilo, carboxi-metoxi, etoxycarbonil-metoxi, sulfanilamido, N,N-di-(C1-C3alquilo)sulfanilamido, N-metil-piperazinilo, piperidinilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-triazol-1-ilo, 1H-benzimidazol-2-ilo, 1-naftilo, ciclopentilo, 3,4-dimetil-bencilo o un radical de una de las fórmulas $-CO_2 R_3$, $-NH-C(=O)-R_3$, $-N(R_3)-C(=O)-R_4$, $-O-(CH_2)_n-N(R_3)-R_4$, $-C(dbd O)-NH-(CH_2)_n-R_4@a$, $-C(O)-NH-(CH_2)_n-N(R_3)-R_4$, $-CH(CH_3)-NH-CHO$, $-C(CH_3)dbd N-OH$, $-C(CH_3)-N-O-CH_3$, $-CH(CH_3)-NH_2$, $-NH-CH_2-C(=O)-N(R_3)-R_4$, en donde R3 y R4 son cada uno independientemente del otro C1-C3 alquilo, R4@a es hidroxilo, amino o imidazolilo, X es oxígeno o azufre, m es 1, 2 ó 3, n es 2 ó 3, R5 es hidrógeno, C1-C3 alquilo, C1-C3 alcoxi, cloro, bromo, yodo o trifluorometilo, R6 es 1H-imidazol-1-ilo o morfolinilo y R7 es C1-C3 alquilo o es fenilo que no se sustituye o es mono-sustituido por C1-C3 alquilo, halógeno o por trifluorometilo, o su sal. Un derivado de N-fenil-2-pirimidinamina de fórmula III en donde RO es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior,

R1 es

a)N-(amino-alquilo inferior)-carbamoilo,

b)N-(hidroxilo-alquilo inferior)-carbamoilo,

c)hidrazino,

d)ciclohexil-amino que no se sustituye o se sustituye por amino,

e)piperazinilo que no se sustituye o se sustituye por amino-alquilo inferior,

f) morfolinilo, o

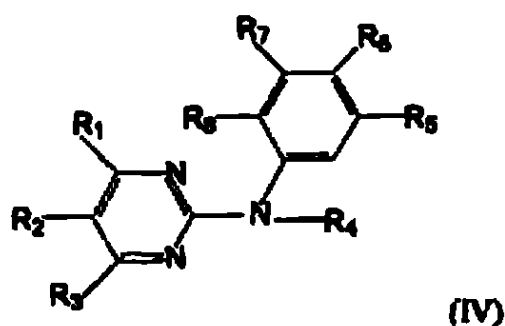
g)alquilamino inferior que se sustituye por morfolinilo, hidroxilo-alquilamino inferior, ciano, imidazolilo, guanidilo, amino, alcanilamino inferior, alquilamino inferior-carbonilamino, amidino, di-alquilamino inferior-ciclohexilo, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior, carbamoilo, N-hidroxil-carbamoilo, hidroxilo, alcoxi inferior, dihidroxifosforilo, piperazinilo,

alcanoilo inferior-piperazinilo, formilpiperazinilo, prolilamido o por un radical de la fórmula $H_2N-CH(R)-C(=O)-NH-$ en donde R es hidrógeno, C1-C4 alquilo, bencilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, mercaptometilo, 2-metiltioetilo, indol-3-il-metilo, fenil-metilo, 4-hidroxifenil-metilo, carbamoil-metilo, 2-carbamoil-etilo, carboxi-metilo, 2-carboxi-etilo, 4-amino-butilo, 3-guanidil-propilo o R es 1H-imidazol-4-il-metilo, y

R2 es C1-C6 alquilo, C1-C3 alcoxi, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, hidroxil, fenilo, amino, mono(C1-C3 alquil)amino, di(C1-C3 alquil)amino, C2-C4 alcanoilo, propeniloxi, carboxi, carboxi-metoxi, cioxycarbonil-metoxi, sulfanilamido, N,N-di-(C1-C3alquil)sulfanilamido, N-metil-piperazinilo, piperidinilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imazol-1-ilo, 1H-benzimidazol-2-ilo, 1-naftilo, ciclopentilo, 3,4-dimetil-bencilo o un radical de las fórmulas

$-CO_2R_3$, $-NH-C(=O)-R_3$, $-N(R_3)-C(=O)-R_4$, $-O-(CH_2)_n-N(R_3)-R_4$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_n-N(R_3)-R_4$, $-CH(CH_3)-NH-CHO$, $-C(CH_3)=N-OH$, $-C(CH_3)=N-O-CH_3$, $-CH(CH_3)-NH_2$, $-NH-CH_2-C(=O)-N(R_3)-R_4$, en donde R3 y R4 son cada uno independientemente del otro C1-C3 alquilo, R4@a es hidroxil, amino o imidazolilo, X es oxígeno o azufre, m es 1, 2 ó 3, n es 2 ó 3, R5 es hidrógeno, C1-C3 alquilo, C1-C3 alcoxi, cloro, bromo, yodo o trifluorometilo, R6 es 1H-imidazol-1-ilo o morfolinilo y R7 es C1-C3 alquilo o es fenilo que no se sustituye o es mono-sustituido por C1-C3 alquilo, halogeno o por trifluorometilo, o su sal

En EP0588762, ya mencionada, US 5,516,775, se divulgan compuestos de la fórmula general IV

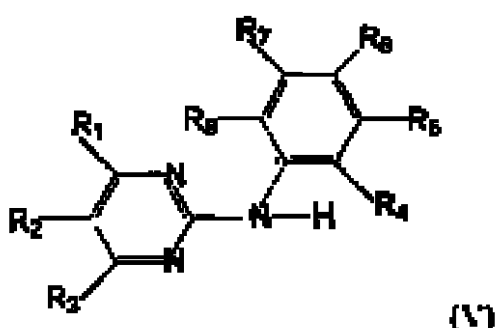


en donde R1 es hidrógeno o C1-C3 alquilo. R2 es hidrógeno o C1-C3 alquilo, R3 es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metil-3-piridilo, 4-metil-3-piridilo, 2-furilo, 5-metil-2-furilo, 2,5-dimetil-3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 2-fenotiazinilo, 4-pirazinilo, 2-benzofurilo, N-óxido-2-piridilo, N-óxido-3-piridilo, N-óxido-4-piridilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1-metil-1H-pirrol-2-ilo, 4-quinolinilo, 1-metil-piridinio-4-il-yoduro, dimetilaminofenilo o N-acetil-N-metilaminofenilo, R4 es hidrógeno, C1-C3 alquilo, -CO-CO-O-C2 H5 o N,N-dimetilaminoetilo, por lo menos uno de R5, R6, R7 y R8 es C1-C6 alquilo. C1-C3 alcoxi, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, hidroxilo, fenilo, amino, mono-(C1-C3-alquil)amino, di(C1-C3 alquil)amino, C2-C4 alcanilo, propenilo, carboxi, carboximetoxi, etoxycarbonilmetoxi, sulfanilamido, N,N-di(C1-C3 alquil)sulfanilamido, N-metilpiperazinilo, piperidinilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-triazol-1-ilo, 1H-benzimidazol-2-ilo, 1-naftilo, ciclopentilo, 3,4-dimetilbencil o un radical de las formulas

-CO2 R, -NH-C(=O)-R, -N(R)-C(=O)-R,
 -O-(CH2)n -N(R)-R, -C(=O)-NH-(CH2)n -N(R)-R -CH(CH3)-NH-CHO, -C(CH3)=N-OH
 -C(CH3)=N-O-CH3, -C(CH3)-NH2, -NH-CH2 -C(=O)-N(R)-R,
 -(CH2)m -R10 -X-(CH2)m-R10 o en donde R es C1-C3 alquilo, X es oxígeno o azufre, m es 1, 2 o 3,

n es 2 ó 3, R9 es hidrógeno, C1-C3 alquilo, C1-C3 alcoxi, cloro, bromo, yodo o trifluorometilo, R10 es 1H-imidazol-1-ilo o morfolinilo, y R11 es C1-C3 alquilo o fenilo no sustituido o fenilo que es monosustituido por C1-C3 alquilo, halogeno o trifluorometilo, y los demás sustituyentes R5, R6, R7 y R8 son hidrógeno, o su sal farmacéuticamente aceptable

En EP 0564 409 se divulgan compuestos de la fórmula general V



en donde

R_1 es pirazinilo, 1-metil-1H-pirrolilo, amino- o amino-alquilo inferior-tenilo sustituido, en donde el grupo amino en cada caso es libre, alquilado o acilado, 1H-indolilo, o 1H-imidazolilo enlazado en un átomo de carbono del anillo de cinco miembros, o no sustituido o piridilo sustituido con alquilo inferior, enlazado en un átomo de carbono del anillo y no se sustituye o se sustituye en el átomo de nitrógeno por oxígeno,

R_2 , R_3 son cada uno independientemente del otro hidrógeno o alquilo inferior, uno o dos de los radicales R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno nitro, alcoxi inferior sustituido con fluoro o un radical de la fórmula (Va)



en donde

R_9 es hidrógeno o alquilo inferior,

X es oxo, ipo, imino, N-alquilo inferior-imino, hidroximino o O-alquilo inferior-hidroximino,

Y es oxígeno o el grupo NH,

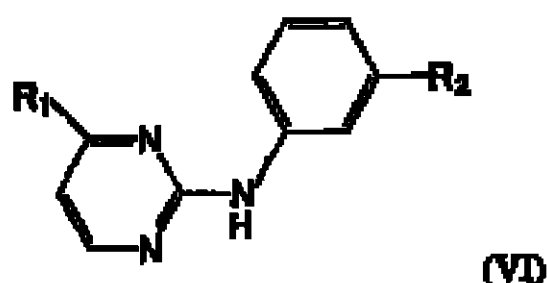
N es 0 o 1 y

R_{10} es un radical alifático que tiene por lo menos 5 átomos de carbono, o un radical heterocíclico o hetero-cíclicoalifático aromático, aromático-alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático,

y los radicales restantes R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente de los otros hidrógeno, alquilo inferior que no se sustituye o se sustituye por amino libre o alquilado, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o por morfolinilo, o alcanoilo inferior, trifluorometilo, hidroxilo libre, eterificado o

esterificado, amino libre, alquilado o acilado o carboxi libre o esterificado, o una sal de tal compuesto que tiene por lo menos un grupo formador de sal

En WO 9509847 se divulgan derivados de N-fenil-2-pirimidinamina de la fórmula general VI



en donde

R1 es naftilo, fluorenilo, antracénilo o un radical cíclico sustituido radical cíclico que se enlaza a un átomo de carbono del anillo en cada caso y que se selecciona de fenilo, piridilo, 1H-imidazilo, pirazinilo, triazolilo, pirimidinilo, piridazinilo e imidazolilo, y seleccionándose los sustituyentes del radical fenilo, ya mencionado de hidroxilo, halógeno, nitrilo, ciano, alcoxi inferior no sustituido o sustituido con halógeno, de un radical de fórmula VIa

$C(=O)-(O)_m-R3$ (VIa)

en donde m es 0 ó 1 y

R3 es hidrógeno, bencilo, alquilo inferior o amino-alquilo inferior, en donde el grupo amino es libre o tratado con alquilo inferior, o alcanonilo inferior, de un radical de fórmula $m-C(=O)-N(R4)R5$ (VIb) en donde

R4 y R5 son cada uno independientemente del otro hidrógeno o alquilo inferior no sustituido o amino- o hidroxilo-sustituido, de un radical de fórmula VIc

$-SO_2-N(R6)R7$ (VIc) en donde

R6 y R7 son cada uno independientemente del otro hidrógeno, alquilo inferior o amino-alquilo inferior, o en donde

R6 y R7 conjuntamente forman el radical bivalente $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$, y

del radical de fórmula VI d

-N(R8)R9 (VI d) en donde

R8 y R9 son cada uno independientemente del otro alquilo inferior, o en donde R8 es hidrógeno y R9 es amino o amino-ciclohexilo, o es alquilo inferior que se sustituye por imidazolilo, guanidilo, alquilamino inferior-carbonilamino, amido, di-alquilamino inferior-ciclohexilo, piperazinilo, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo, N-hidroxi-carbamoilo, hidroxi, alcoxi inferior dihidroxifosforilo, o por formilpiperazinilo, y seleccionandose los sustituyentes de los demás radicales cíclicos, ya mencionados. de hidroxi, halogeno, ciano, amino-alquilo inferior, alcoxi inferior no sustituido halogeno-sustituido alquilo inferior ftalimido-sustituido de un radical de las fórmulas ya mencionadas VI a, m o VI c y de radical de fórmula VI f

-N(R10)R11 (VII)

en donde R10 y R11 son cada uno independientemente del otro hidrogeno o alquilo inferior, o en donde R10 es hidrogeno y

R11 es amino o amino-ciclohexilo, o es alquilo inferior sustituido por amino alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alcanoilamino inferior, imidazolilo, guanidilo, alquilamino inferior-carbonilamino, amido, di-alquilamino inferior-ciclohexilo, piperazinilo, formilpiperazinilo, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo, N-hidroxi-carbamoilo, hidroxi, alcoxi inferior, dihidroxifosforilo, o por glicilamido, y R2 es nitro, alcoxi inferior fluori-sustituido o un radical de fórmula VII f

-N(R12)-C(=X)-(Y)_n-R13 (VIII)

en donde

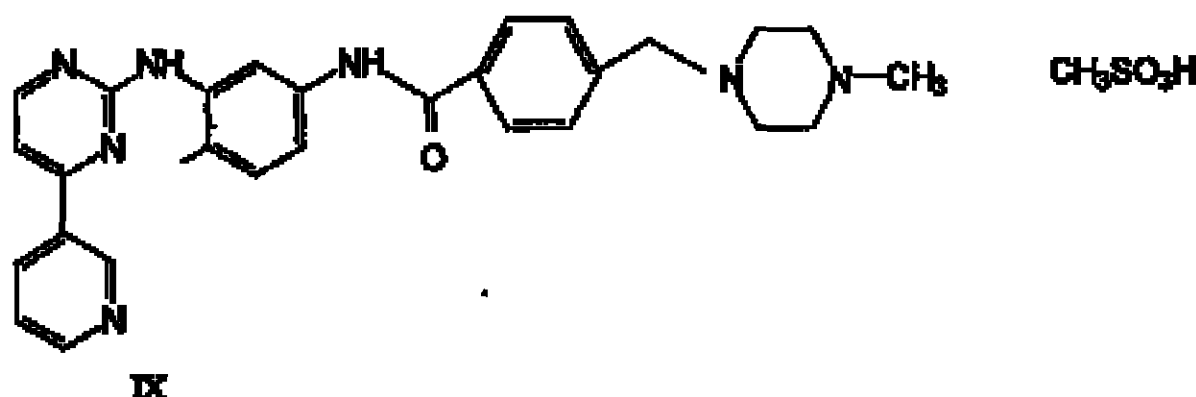
R12 es hidrógeno o alquilo inferior,

X es oxo, no, imino, N-alquilo inferior-imino, hidroximino u O-alquilo inferior-hidroximino,

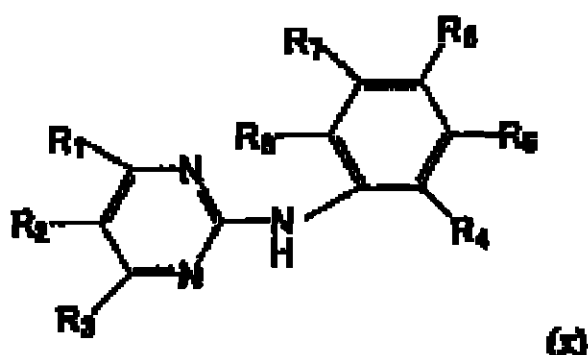
Y es oxigeno o el grupo NH, n es 0 o 1 y

R13 es un radical alifático que tiene por lo menos 5 átomos de carbono, o un radical heterocíclico o heterocíclico-alifático aromático, aromático-alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, o una sal de tal compuesto que tiene por lo menos un grupo formador de sal

Además, EP0564409 divulga el uso de dichos compuestos en el tratamiento de aterosclerosis. La Patente WO9903854 describe el uso de derivados de piridil pirimidin amina, especialmente de Gleevec™, el compuesto CGP57148 de Novartis de la fórmula IX, como inhibidores de tirosina cinasa en el tratamiento de cáncer. El valor IC₅₀ informado para Gleevec™ es 38 nanomolares (nm)



En la reciente Patente WO 0222597, con fecha 11 09 2001, de Novartis se han divulgado compuestos de la fórmula (X), en donde



R1 es pirazinilo, 1-metil-1H-pirrolilo, amino o amino-alquilo interior-sustituido fenilo, en donde el grupo amino en cada caso es libre, alquilado o acilado, 1H-indolilo o 1H-imidazolilo enlazado a un átomo de carbono del anillo de cinco miembros, o piridilo no sustituido o alquilo interior-sustituido, enlazado a un átomo de carbono del anillo y no sustituido o sustituido en el

átomo de nitrógeno por oxígeno, R2 y R3 son cada uno independientemente del otro hidrógeno o alquilo inferior, uno de los radicales R4, R5, R6, R7 y R8 es un radical de fórmula $11 -N(R9)-C(=X)-(Y)_n-R10$ en donde Rg es hidrógeno o alquilo inferior,

X es oxo, tio, imino, N-alquilo inferior-imino, hidroximino u O-alquilo inferior-hidroximino,

Y es oxígeno o el grupo NH, n es 0 ó 1 y

R10 es fenilo, el cual a) se sustituye por un radical seleccionado del grupo conformado por amino, mono- o di-alquilo inferior amino, alcanilamino inferior; formilo, alcoxi inferior-carbonilo, y alquilo inferior, que se sustituye por amino, mono- o di-alquilo inferior amino o alcanilamino inferior, o b) se sustituye por un radical no sustituido o sustituido, seleccionado del grupo conformado por bencilamino, benzilamino, pirrolidinilo piperidilo, piperazinilo, piperazinil-carbonilo, morfolinilo, y alquilo inferior sustituido por bencilamino, benzilamino, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo o morfolinilo, seleccionandose los sustituyentes de dicho radical sustituido del grupo conformado por ciano, alquilo inferior, hidroxi- o amino-sustituido alquilo inferior, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi inferior, alcanilo inferioroxi, amino, mono- o di-alquilo inferior amino; alcanilamino inferior; benzilamino; carboxi, alcoxi inferior carbonilo y halógeno, y c) opcionalmente se sustituye además por uno o más radicales seleccionados del grupo conformado por ciano, alquilo inferior, alquilo inferior hidroxi- o amino-sustituido, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi inferior, alcanilo inferior oxo, amino, mono- o di-alquilo inferior amino, alcanilamino inferior, benzilamino, carboxi, alcoxi inferior carbonilo y halógeno, con la condición que R10 no sea (4-metil-piperazinil)-metilfenilo, y los restantes radicales R4 R5, R6, R7 y R8 sean cada uno independientemente del otro hidrógeno; alquilo inferior que no se sustituye o se sustituye por amino libre o alquilado, piperazinilo, piperidilo pirrolidinilo o morfolinilo, alcohol inferior, trifluorometilo, hidroxi libre, esterificado o esterificado hidroxi, amino libre,

alquilado o acilado, o carboxi libre o esterificado, o una sal de tal compuesto que tiene por lo menos un grupo formador de sal

Es bien conocido el descubrimiento de que las fenil amino pirido pirimidinas, englobadas por las categorías ya mencionadas, son muy útiles para el tratamiento de cáncer Bcr-abl positivo y enfermedades neoplásicas, tales como leucemias [especialmente Leucemia Mieloide Crónica (CML) y Leucemia Linfoblástica Aguda, donde se encuentran especialmente mecanismos apoptóticos de acción] En consecuencia se está prestando interés y atención al desarrollo de un mayor número de nuevas moléculas, que se engloben por de las categorías de compuestos ya mencionadas

Con la mira puesta en los objetivos anteriores, continuamos nuestra investigación y desarrollo en las direcciones ya mencionadas y hemos presentado solicitudes de patentes tanto para nuevas moléculas, como para procesos mejorados de preparación de tales moléculas. En consecuencia, el principal objetivo de la presente invención es proporcionar novedosas fenil amino pirido pirimidinas de la fórmula general (I), ya definida, y sus sales farmacéuticamente aceptables

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar novedosas fenil amino pirido pirimidinas de la fórmula general (I), ya definida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales tienen valores IC₅₀ en el rango 0.1 a 10.0 nm

Aun otro objetivo de la presente invención es proveer novedosas fenil amino pirido pirimidinas de la fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales son útiles para el tratamiento de CML

Todavía otro objetivo de la presente invención es suministrar un proceso para

la preparación de novedosas fenil amino pirido pirimidinas de la fórmula general (I), ya definida, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

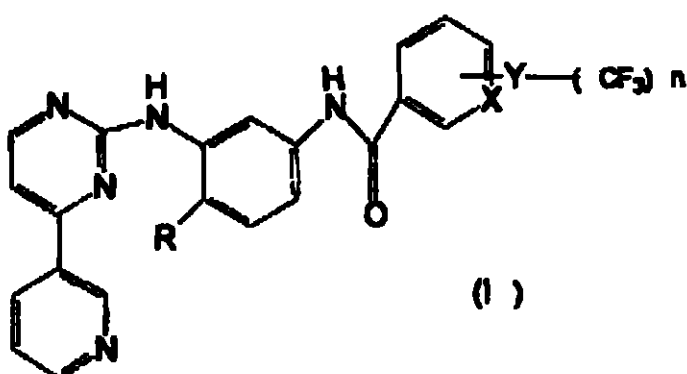
Un objetivo adicional de la presente invención es proveer una composición farmacéutica que contiene las novedosas fenil amino pirido pirimidinas de la fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, útiles para el tratamiento de CML.

Aun otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, que contiene novedosas fenil amino pirido pirimidinas de la fórmula general (I), ya definida, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Todavía otro objetivo de la presente invención es facilitar intermediarios novedosos, útiles para preparación de compuestos novedosos de la fórmula I, ya definida.

Otro objetivo más de la presente invención es ofrecer procesos para la preparación de intermediarios novedosos, útiles para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula I, ya definida.

En consecuencia, la presente invención provee fenil amino pirido pirimidinas de la fórmula general (I)



En la formula los símbolos tienen los siguientes significados

Serie A	Serie B
X = CH	X = N
n=1,2	n=1
R = H, Me	R = H, Me
Y= 0 (cero), S, SO, SO ₂	Y= 0 (cero), S, SO, SO ₂

y sus sales farmacéuticamente aceptables

R1 grupo trifluorometilo en los compuestos ya citados se enlaza preferiblemente al fenilo/piridinilo en la posición 3 (cuando n = 1) y, cuando tales dos grupos están presentes, éstos se enlazan preferiblemente en las posiciones 3,5 (cuando n = 2)

Se da especial preferencia a compuestos de la fórmula general (I) en donde R representa un grupo metilo, y el grupo trifluorometilo está presente en la posición 3 del anillo fenilo/piridinilo (n=1, Serie-A, Serie-B) y, cuando tales dos grupos están presentes, se prefiere el enlace en la posición 3,5 (n=2, Serie-A)

Muy especial preferencia se otorga al compuesto(s) de la fórmula general (I), en donde R representa un grupo metilo, y el grupo trifluorometilo está presente en la posición 3 y la posición 3,5 del anillo fenilo (n = 1 y 2, Serie-A)

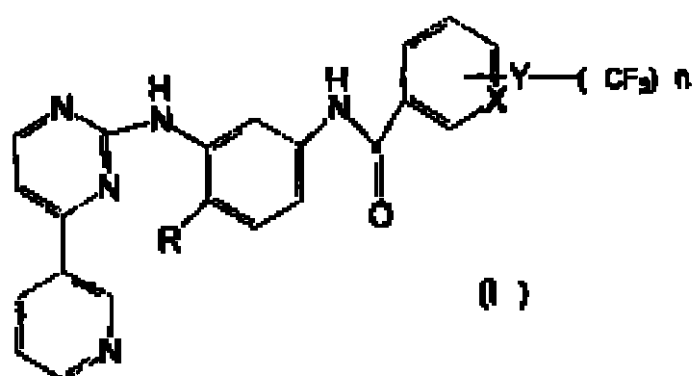
Los compuestos ya mencionados son novedosos, puesto que no se han dado a conocer en la literatura

Los compuestos de la fórmula (I) forman sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se forman sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, (o) con ácidos carboxílicos (o)

sulfónicos orgánicos apropiados, por ejemplo ácidos mono-(o) dicarboxílicos alifáticos, tales como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido hidroximaléico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico (o) ácido oxálico (o) aminoácidos tales arginina (o) lisina, ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido salicílico, ácidos carboxílicos alifáticos aromáticos, tales como ácido nicotínico, ácidos sulfónicos alifáticos, tales como ácido metanosulfónico, y ácidos sulfónicos aromáticos, como por ejemplo ácidos beneno- y 4-toluenesulfónicos

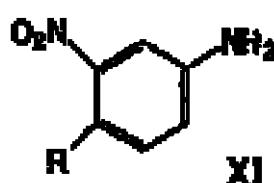
Sin embargo, para fines terapéuticos sólo se utilizan sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables y, por lo tanto, se prefieren esas sales

De acuerdo con otra incorporación de la invención, se provee un proceso para la preparación de novedosas tenil amino pirido pirimidinas de la fórmula I,



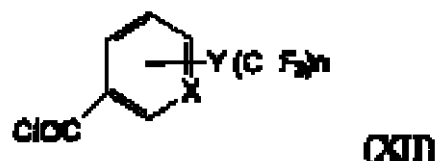
donde los símbolos tienen los significados indicados más adelante, y sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, que comprende

(i) condensar 4-metil-3-nitroanilina de la fórmula (XI)

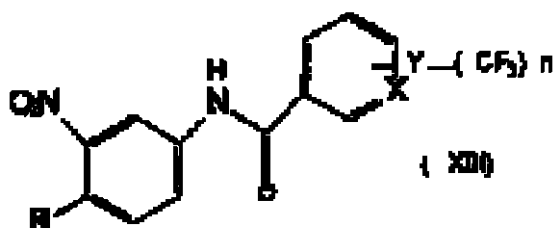


en donde R representa hidrógeno o metilo con cloruros de trifluorometilanolilo

de la fórmula (XII),

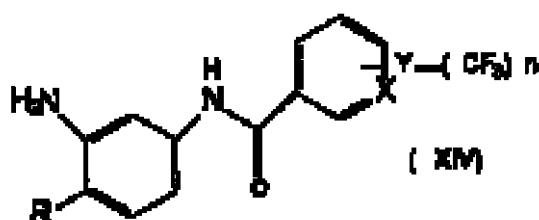


n representa 1 ó 2 y x representa N o H en la presencia de disolvente cloro hidrocarburo y una base, a una temperatura en el rango de 30 a 40 °C, para producir el intermedio novedoso nitro trifluorometil aroil amidas de la fórmula (XIII)



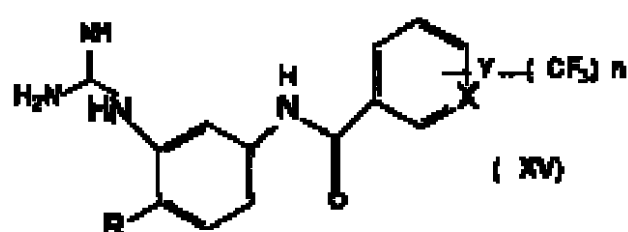
donde R y n tienen los significados indicados mas adelante,

- (ii) reducir los compuestos novedosos resultantes de la formula (XIII) usando un agente reductor ácido-metal, a una temperatura en el rango de 0-5°C, para producir el intermedio novedoso amino trifluorometil aroil amidas de la formula (XIV)



donde R y n tienen los significados indicados mas adelante

- (iii) condensar los compuestos de la fórmula (XIV) con cianamida (C₂NH₂), a una temperatura en el rango de 60 a 95°C, en la presencia de un disolvente polar y un ácido orgánico, para producir sales de intermedios novedosos de guanidino trifluorometil aroil amidas de formula (XV)



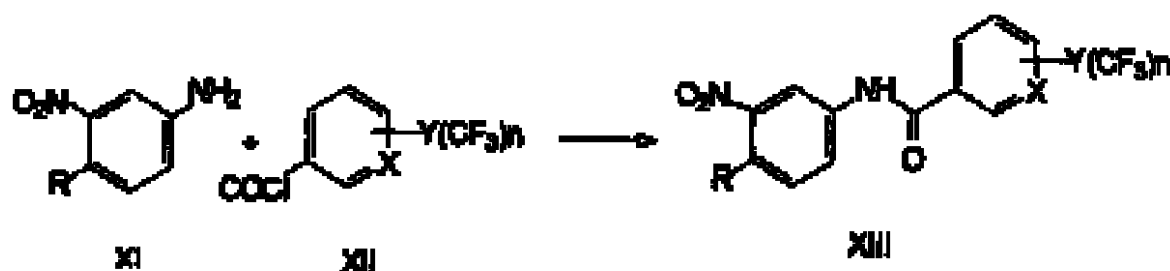
donde R y n tienen los significados indicados mas adelante, y

- (iv) condensar los compuestos novedosos de la formula (XV) con un compuesto de formula (XVI), en la presencia de una base y a una temperatura en el rango de 30 a 40 °C ,para producir los novedosos compuestos de la fórmula general (I) donde R, n, X son como ya se definieron y, si se desea, convertir los compuestos novedosos de la fórmula I en sales farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales

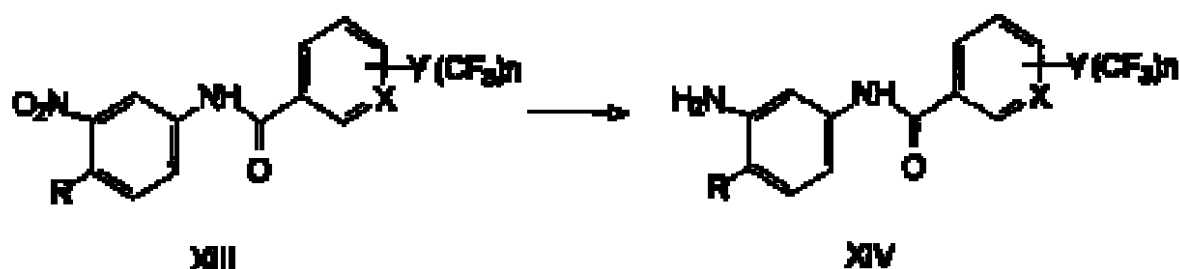
El proceso ya definido se muestra en el siguiente Esquema I

Esquema I.

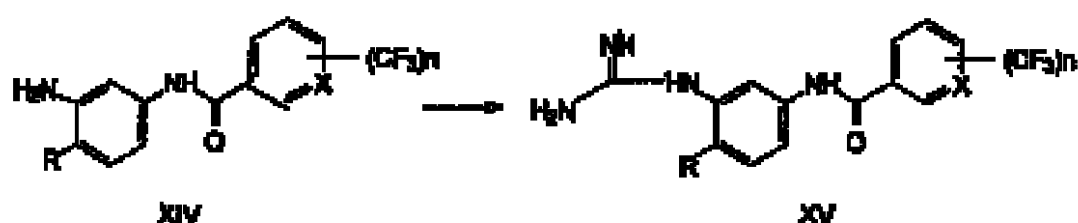
Paso - i.



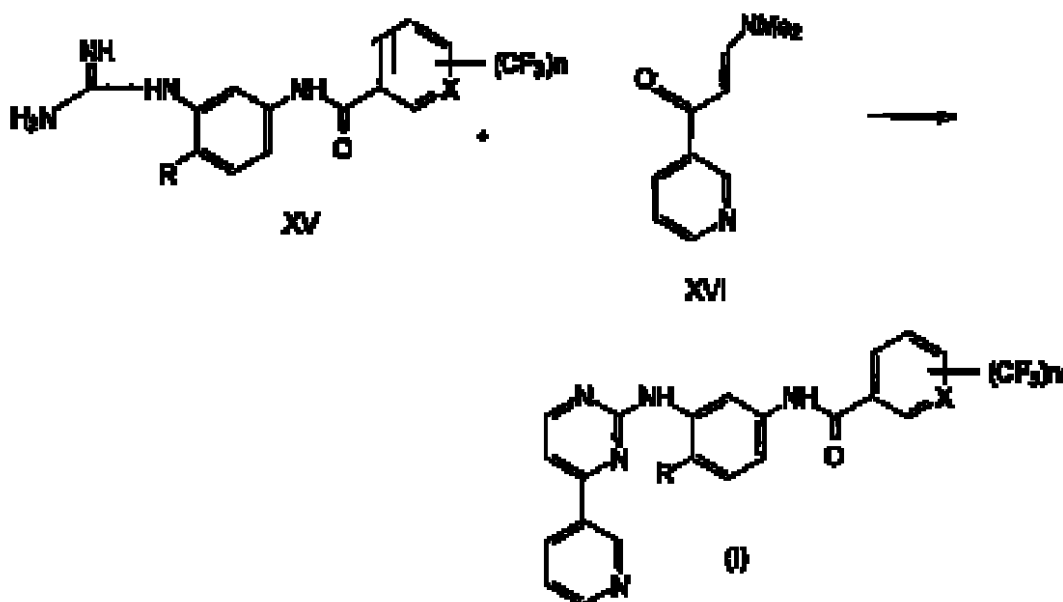
Paso - ii.



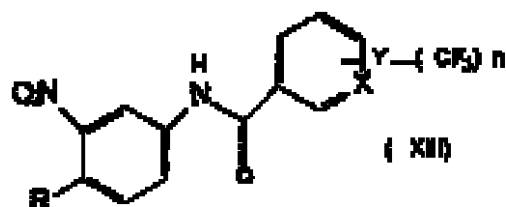
Paso - iii.



Paso - iv:

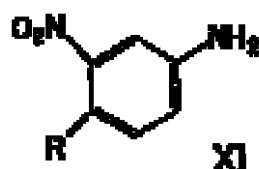


De acuerdo con otra incorporación de la invención se provee un proceso para la preparación de novedosas nitro trifluorometil aroil amidas de la fórmula (XII)



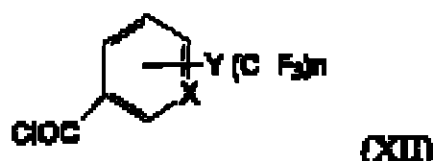
utiles como un intermedio para la preparación de un compuesto novedoso de la fórmula I, que comprende

condensar una 4-metil-3-nitroanilina de la fórmula (XI)

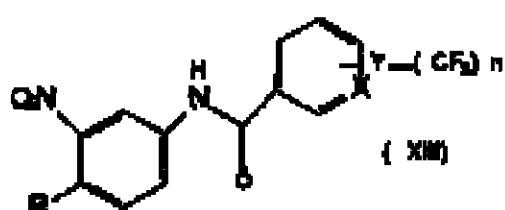


en donde R representa hidrógeno o metilo, con cloruros de trifluoro metil

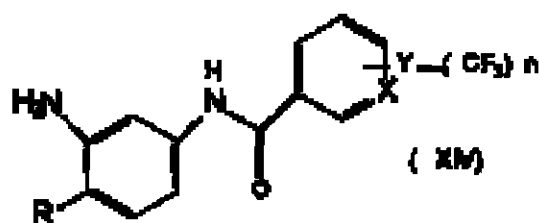
arilo de la fórmula (XII),



en donde n representa 1 o 2 y X representa N o H, en la presencia de un disolvente cloro hidrocarburo y una base, a una temperatura en el rango de 30 a 40 °C, para producir las novedosas nitro trifluorometil aril amidas intermedias de la fórmula (XIII)



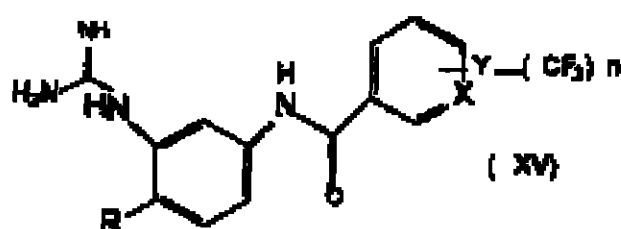
De acuerdo con otra incorporación de la invención, se provee un proceso para la preparación de novedosas amino trifluorometil aril amidas de la fórmula (XIV)



donde R y n tienen los significados indicados más adelante,

útiles para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula I que comprende reducir los novedosos compuestos de la fórmula (XIII), usando un agente reductor ácido-metal a una temperatura en el rango de 0-5°C, para producir los compuestos novedosos de la fórmula XIV

De acuerdo con otra incorporación de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de sales novedosas de guanidino trifluorometil aril amidas de fórmula (XV)



donde R y n tienen los significados ya indicados, útiles como intermedio para la preparación de nuevos compuestos de la fórmula I, que comprende condensar los compuestos de la fórmula (XIV) con cianamida (CNNH_2), a una temperatura en el rango de 60 a 95°C, en la presencia de un disolvente polar y un ácido inorgánico, para producir el intermedio novedoso de fórmula (XV)

En una incorporación preferida de la invención el disolvente cloro hidrocarburo utilizado en Paso (i) puede seleccionarse de cloroformo cloruro de metileno o cloruro de etileno, preferiblemente cloroformo

La base usada puede seleccionarse de trietilamina, diisopropilamina o diisopropilamina, preferiblemente trietilamina La temperatura puede estar preferiblemente en el rango de 30 a 40 °C

En otra incorporación el agente reductor de ácido-metal, usado en el Paso (ii) para reducir el compuesto novedoso de la fórmula XII, puede seleccionarse de cloruro estannoso / hierro-HCl concentrado / HCl concentrado zinc-HCl concentrado, preferiblemente cloruro estannoso / HCl concentrado

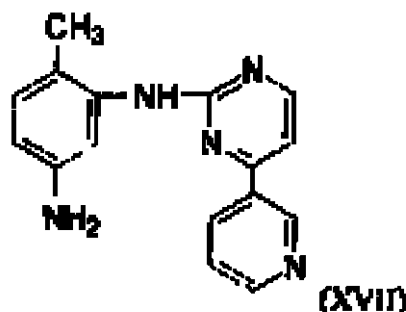
El disolvente polar utilizado en el Paso (iii) puede seleccionarse de n-propanol, isopropanol, etanol, n-butanol o sus mezclas, preferiblemente n-butanol

La base, tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, puede usarse preferiblemente en el Paso (iv) y la temperatura puede estar en el rango de 90 - 95 °C

De acuerdo con otra incorporación de la presente invención se provee un proceso alternativo para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, como ya se definió.

En consecuencia, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula general I, como ya se definió, el cual comprende

- (i) preparar N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin amina de la fórmula (XVII)



por métodos convencionales,

- (ii) condensar la N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin amina de la fórmula (XVII) con cloruros de trifluoro metil aroilo de la fórmula (XII) para producir los compuestos novedosos de la fórmula general (I), donde [Y, n, X son como ya se definieron]

Los compuestos de la fórmula (I), como ya se definieron, inhiben Bcr-abl cinasa y son apropiados, por lo tanto, como se explica anteriormente, para el tratamiento de cáncer Bcr-abl positivo y enfermedades neoplásicas, tales como leucemias (especialmente Leucemia Mielóide Crónica (CML) y Leucemia Linfoblástica Aguda, donde se encuentran especialmente mecanismos apoptóticos de acción)

La invención se refiere igualmente a composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad efectiva, especialmente una cantidad efectiva del

ingrediente activo, en la prevención o terapia de una de las enfermedades ya mencionadas, junto con vehículos farmacéuticamente aceptables, que son apropiados para administración tópica, entérica, por ejemplo oral o rectal, o parenteral, y pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Aparte del ingrediente(s) activo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener uno o más excipientes o coadyuvantes. La selección de excipientes y las cantidades a utilizar pueden determinarse fácilmente por formulación científica con base en la experiencia y tomando en consideración procedimientos estándar y trabajos de referencia en campo.

Los diluyentes aumentan el volumen de una composición farmacéutica sólida, y pueden hacer más fácil para el paciente y el personal sanitario el manejo de una presentación farmacéutica, que contiene la composición. Los diluyentes para composiciones sólidas incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pre-gelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio tribásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit®), cloruro de potasio, celulosa en polvo, cloruro de sodio, sorbitol y talco.

Composiciones farmacéuticas sólidas, que se compactan en una presentación farmacéutica, tales como cápsulas, pueden incluir excipientes, cuyas funciones incluyen ayudar a aglutinar el ingrediente activo, y otros excipientes juntos luego de la compresión. Los aglutinantes para composiciones farmacéuticas sólidas incluyen acacia, ácido algínico, carbómero (por ejemplo, carbopol), carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma de guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa,

polimetacrilatos, povidona (por ejemplo, Kollidon®, Plasdona®), almidón pre-gelatinizado, alginato de sodio y almidón

La velocidad de disolución de composición farmacéutica sólida compactada en el estómago del paciente puede incrementarse con la adición de un desintegrante a la composición. Los desintegrantes incluyen ácido alginico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol®, Primellose®), dióxido de sílica coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona (por ejemplo, Kollidon®, Polyplasdona®), goma de guar, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, potasio de poliacrilina, celulosa en polvo, almidón pre-gelatinizado, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón (por ejemplo, Explotab®) y almidón

Pueden agregarse suavizantes para mejorar la capacidad de deslizamiento (*"the flowability"*) de una composición sólida no compactada y para mejorar la exactitud de dosificación. Excipientes que pueden funcionar como suavizantes incluyen dióxido de sílica coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico

Cuando una presentación farmacéutica, tal como una cápsula, se elabora por la compactación de una composición en polvo, la composición se somete a presión de un punzón y una matriz. Algunos excipientes e ingredientes activos tienen una tendencia a adherirse a las superficies del punzón y la matriz, lo cual puede ocasionar que el producto presente picaduras y otras irregularidades superficiales. Puede agregarse a un lubricante a la composición para reducir la adhesión y facilitar la liberación del producto de la matriz. Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerina, palmitoestearato de glicerina, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilén glicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearil fumarato de sodio,

ácido estearico, talco y estearato de zinc

Agentes saborizantes y resaltadores de sabor hacen la presentación farmacéutica más agradable al paladar del paciente. Agentes saborizantes comunes y resaltadores de sabor para productos farmacéuticos, que pueden incorporarse en la composición de la presente invención, incluyen maltol, vainilla, etilvainilla, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol, y ácido tartárico.

Las composiciones sólidas pueden también colorearse usando cualquier colorante farmacéuticamente aceptable para mejorar su apariencia y/o facilitar la identificación por parte del paciente.

Los detalles de la invención se consignan en los ejemplos indicados a continuación, los cuales se dan únicamente para ilustrar la invención y, en consecuencia, no deben interpretarse como limitantes de la invención.

Ejemplo-1

Preparación de (3-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y n=1.

Paso I: Preparación de (3-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y n=1

En primera instancia, se prepara en la siguiente forma cloruro de 3-trifluorometil benzoilo, el cual se usa como uno de los materiales de partida.

Cloruro de tionilo (312.0 g, 2.63 mol) se agrega durante un periodo de 15 minutos a una solución de ácido 3-trifluorometil benzoico (100.0 g, 0.53 mol) en cloroformo (1000 ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se

calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. El exceso de cloruro de tionilo se retira por co-destilación con cloroformo bajo presión reducida a 40° C. Concluida la destilación, el cloruro de trifluoro metil benzoilo se enfría a temperatura de la sala y se disuelve en 100 ml de cloroformo.

Una solución de 4-metil-3-nitroanilina (49.0 g, 0.32 mol) en cloroformo (600 ml) se enfría a -5° C y se agrega trietil amina (161.0 g, 1.59 mol). Cloruro de trifluorometil benzoilo en cloroformo, preparado como se describe anteriormente, se agrega gota a gota a -5° C durante un período de 60-75 minutos. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a -5° C. La suspensión se destila a un volumen residual de 800 ml y se filtra, se lava con cloroformo enfriado (250 ml) y se seca en vacío para producir 85.0 g de (3-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (IV) en donde R representa metilo, X representa Cl y n=1 (83%) como cristales amarillo pálido (98.0% de pureza por HPLC) MR-162-164° C.

Paso II: Preparación de (3-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y n=1

Una suspensión de (3-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida de la fórmula (XIII) (85 g, 0.26 moles), preparada por el proceso descrito en Paso I y cloruro estannoso (297.5 g, 1.3 moles) en etanol absoluto (490 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 30 minutos. La suspensión resultante se enfría entonces a temperatura de la sala y se extingue en 4 L de agua helada. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 8.0 con 2.4 L de solución de hidróxido de sodio al 5% y se extrae con 2x2 L de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El acetato de etilo se destila completamente y se agregan 500 ml de hexano al residuo y se filtra. La torta filtrada se seca en vacío a 60

°C para producir 60.0 g de (3-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa CH y n=1 (80%) como cristales amarillos (98.2% de pureza por HPLC) MR-145-149°C

Paso III: Preparación de (3-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida de la fórmula (XV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y n=1

Una suspensión de (3-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida de la fórmula (XIV), preparada por el proceso descrito en Paso (II) (60 g, 0.20 mol) en n-butanol (400 ml), se trata secuencialmente con ácido nítrico concentrado, hasta que el pH alcanza 2.5 (13 g), y con una solución de cianamida (12.6 g, 0.3 mol) en agua (13 ml) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se destila entonces completamente bajo vacío y se deja enfriar el residuo a temperatura de la sala. Una mezcla de 240 ml de metanol y 240 ml de IPE se agrega a la masa de reacción y se agita a temperatura de la sala durante 1 hora. El producto se filtra con succión, se lava con una mezcla de metanol e IPE (3 x 50ml) y se seca en vacío a 60° C para producir 43.2 g de la sal nitrato de (3-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida de la fórmula (XV), donde R representa metilo, X representa CH y n=1. 53% teórico (99% área por HPLC) MR-243-245°C

Paso (IV): Preparación de (3-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilumino)-fenil]-benzamida de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y n=1

Una suspensión de sal nitrato de (3-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida, preparada por el proceso descrito en Paso (XV) (43 g, 0.11

mol) en n-butanol (290ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se trata sucesivamente con virutas de hidróxido de sodio (6.9 g, 0.17 mol) y 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona (18.6 g, 0.11 mol). La suspensión resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se torna una solución homogénea de color anaranjado oscuro, y la dimetilamina se retira por la destilación de n-butanol. Se enfría la masa de reacción a temperatura de la sala y se agrega una mezcla de agua y cloroformo (250 ml+250 ml), y la capa de cloroformo se separa. La capa de cloroformo se lava con agua y se destila a un volumen residual de 40 ml. Se agrega acetato de etilo (200 ml) a la masa de reacción y se filtra con succión. El sólido aislado se lava con acetato de etilo (2 x 50ml) y agua (2 x 50 ml) y se seca en vacío a 60° C. Rendimiento: 29.0 g de (3-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH y n=1. 60% teórico, como cristales amarillo pálido.

(99.89% de pureza por HPLC), MR-211-213°C

IC₅₀ - 8 nms (Fig -1)

¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ),

2.23 (s, 3H); 7.20-9.28 (Arillo, 13H); 10.42 (s, 1H)

Análisis C₂₄H₁₈F₃N₃O

Peso molecular 449.0

IR Disco KBR

-NH- C = O a 3445 cm⁻¹

-NH- C = O a 1648 cm⁻¹

Ejemplo - 2

Proceso alternativo para la preparación de (3-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y n=1

En primera instancia, se prepara en la siguiente forma cloruro de 3-trifluoro metil benzolilo como uno de los materiales de partida

Cloruro de tionilo (2.65 kg, 3.72mol) se agrega durante un periodo de 15 minutos a una solución de ácido 3-trifluoro metil benzoico (0.848kg, 4.46mol) y D M F (8.5 ml) en cloroformo (9L) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se retira el exceso de cloruro de tionilo por co-distilación con cloroformo bajo presión reducida a 40° C. Concluida la destilación, el cloruro de 3-trifluoro metil benzolilo resultante se enfría a temperatura de la sala y se disuelve en 600 ml cloroformo.

Una solución de N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin amina de la fórmula (XVII) (1.03kgs 3.72mol) en cloroformo (9L) se enfría a -5° C y se agrega trietilamina (1.35kg, 13.37mol). Cloruro de trifluorometil benzolilo en cloroformo, preparado como se describe anteriormente, se agrega gota a gota a -5°C durante un período de 60-75 minutos. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a -5° C. La suspensión se destila a un volumen residual de 6L y se filtra. Se lava con agua desmineralizada (D M) y metanol (2.5L) y se seca en vacío para producir 1 kg de (3-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH y n=1 (60%) como cristales amarillo pálido (95.0% área por HPLC). Este producto se purifica posteriormente haciendo refluir con 3 volúmenes de acetato de etilo y filtrando a 40°C [0.85 kg, 50.9%] (98.5% de pureza por HPLC) MR-MR-210-213°C.

Ejemplo - 3

Preparación de (3,5-bis trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-

pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida(I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y $n=2$

Paso I. Preparación de (3,5-bis-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa (XI) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y $n=2$

En primera instancia, se prepara en la siguiente forma cloruro de 3,5-bis trifluoro metil benzoilo, el cual se usa como uno de los materiales de partida

Cloruro de tionilo (576.0 g, 4.8mol) se agrega durante un período de 15 minutos a una solución de ácido 3,5-bis trifluoro metil benzoico (Lancaster) (250.0 g, 0.97 mol) en cloroformo (2.5 L) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se retira el exceso de cloruro de tionilo por co-destilación con cloroformo bajo presión reducida a 40° C. Concluida la destilación, el cloruro de 3,5-bis- trifluoro metil benzoilo resultante se enfría a temperatura de la sala y se disuelve en 400 ml de cloroformo. Una solución de 4-metil-3-nitroanilina (92.0 g, 0.60mol) en cloroformo (1.2 L) se enfría a -5° C y se agrega trietilamina (304.8 g, 3.0mol). Cloruro de 3,5-bis trifluoro metil benzoilo en cloroformo se agrega gota a gota a -5° C durante un periodo de 60-75 minutos. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a -5° C. La suspensión se destila a un volumen residual de 800 ml y se filtra, se lava con cloroformo enfriado (200ml) y se seca en vacío para producir 160.0 g de (3,5-bis trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa (XIII) donde R representa metilo, X representa CH y $n=2$ (68%) como cristales color crema (98.2% de pureza por HPLC) MR-123-130°C

Paso (II) Preparación de (3,5-bis-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida (XIV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y $n=2$

Una suspensión de (3,5-bis trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa (XIV) (160 g, 0.41 moles) y cloruro estannoso (460.8 g, 2.0 moles) en etanol absoluto (850 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 40 minutos. La suspensión resultante se enfría entonces a temperatura de la sala y se extingue en 5 L de agua helada. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 8.0 con 4.3 L de solución de hidróxido de sodio al 5% y se extrae con 2 x 2 L de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El acetato de etilo se destila completamente y se agregan 500 ml de hexano al residuo y se filtra. La torta filtrada se seca en vacío a 60 °C para producir 96.0 g de (3,5-bis trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida novedosa (XIV) donde R representa metilo, X representa CH y n=2 de la fórmula (V) (65%) como cristales amarillos (98.5% de pureza por HPLC) MR-153-156°C

Paso (III) Preparación de (3,5-bis-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida (XV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y n=2

Una suspensión de (3,5-bis-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida (90 g, 0.20 mol) en n-butanol (500 ml) se trata secuencialmente con ácido nítrico concentrado, hasta que el pH alcanza 2.5 (15.9 g), y con una solución de cianamida (15.7 g, 0.37 mol) en agua (15 ml) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se destila entonces completamente bajo vacío y se deja enfriar el residuo a temperatura de la sala. Una mezcla de 180 ml de metanol y 180 ml de IPE se agrega a la masa de reacción y se agita a temperatura de la sala durante 1 hora. El producto se filtra con succión, se lava con una mezcla de metanol e IPE (3 x 50ml) y se

seca en vacío a 60° C para producir 72.0 g de la sal nitrato de (3,5-bis-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (XV) donde R representa metilo, X representa CH y n=2 62% teórico (99.2% de pureza por HPLC), MR-285-287°C

Paso (IV): Preparación de (3,5-bis trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y n=2

Una suspensión de nitrato de (3,5-bis-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida (70 g, 0.15 mol) en n-butanol (470 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se trata sucesivamente con virutas de hidróxido de sodio (7.0 g, 0.18 mol) y 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona (28.0 g, 0.16 mol). La suspensión resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se torna una solución homogénea de color anaranjado oscuro y la dimetilamina se retira por la destilación de n-butanol. La masa de reacción se enfría a temperatura de la sala y se agrega una mezcla de agua y cloroformo (300 ml + 300 ml) y la capa de cloroformo se separa. La capa de cloroformo se lava con agua y se destila a un volumen residual de 70 ml. Se agrega acetato de etilo (350 ml) a la masa de reacción y se filtra con succión, el sólido aislado se lava con acetato de etilo (2 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml) y se seca en vacío a 60° C. Rendimiento 48.0 g de (3,5-bis trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida de la fórmula I donde R representa metilo, X representa CH y n=2 62% teórico, como cristales amarillo pálido (99.9% de pureza por HPLC)

MR-248-250°C, λ_{max} - 0.7 nm (Fig - 2)

¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ)

2.24 (s, 3H), 7.22-9.28 (Aro, 12H), 10.61 (s, 1H)

Análisis $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$

Peso molecular 517.0

IR	Disco KBR
-NH- C= O	a 3445 3 cm ⁻¹
-NH- <u>C=O</u>	a 1651 6 cm ⁻¹

Ejemplo - 4

Proceso alternativo para la preparación de (3,5-bis trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y n=2

En primera instancia, se prepara en la siguiente forma cloruro de 3,5-bis trifluoro metil benzoilo, el cual se usa como uno de los materiales de partida

Cloruro de tionilo (2 04 kg, 17 2mol) se agrega durante un periodo de 15 minutos a una solución de ácido 3,5-bis trifluoro metil benzoico (855 0 g, 3.3mol) y DMT (9 ml) en cloroformo (9 L) a temperatura de la sala La mezcla de reaccion se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora Se retira el exceso de cloruro de tionilo por co-distilacion con cloroformo bajo presión reducida a 40° C Concluida la destilación, el cloruro de 3,5-bis trifluoro metil benzoilo resultante se enfría a temperatura de la sala y se disuelve en 700 ml cloroformo

Una solución de N-(5-amino-2-metilfenil)-(3-piridil)-2-pirimidinamina de la formula (XVII) (0 73 kgs, 2 64 mol) en cloroformo (9L) se enfría a -5° C y se agrega trietilamina (1 03 kg, 10 2mol) Cloruro de 3,5-bis trifluoro metil benzoilo en cloroformo se agrega gota a gota a -5° C durante un período de 60-75 minutos La suspensión resultante se agita durante 1 hora a -5° C La suspensión se filtra, se lava con agua desmineralizada y metanol en vacio para producir 1 3 kg del compuesto del título crudo, humedo, el cual luego de la recrystalización a partir de metanol produjo 0 82 kgs (60%) de (3,5-bis

trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (I) donde R representa metilo, X representa CH y n=2 como cristales de color crema (99.9% de pureza por HPLC) MR-248-250°C

Ejemplo - 5

Preparación de (2-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y n=1.

Paso 1. Preparación de (2-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa de la formula (XIII) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y n=1

En primera instancia, se prepara en la siguiente forma cloruro de trifluoro metil benzoilo, el cual se usa como uno de los materiales de partida

Cloruro de tionilo (62.4 g, 0.53mol) se agrega durante un periodo de 15 minutos a una solución de ácido 2-trifluoro metil benzoico (Aldrich) (20.0 g, 0.106mol) en cloroformo (200ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se retira el exceso de cloruro de tionilo por co-destilación con cloroformo bajo presión reducida a 40° C. Concluida la destilación, el cloruro de trifluoro metil benzoilo resultante se enfría a temperatura de la sala y se disuelve en 100 ml cloroformo. Una solución de 4-metil-3-nitroanilina (9.80 g, 35.06mmol) en cloroformo (120 ml) se enfría a -5° C y se agrega trietilamina (32.2 g, 0.32mol). Cloruro de trifluorometil benzoilo en cloroformo, preparado como se describe anteriormente, se agrega gota a gota a -5° C durante un periodo de 30-45 minutos. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a -5° C. La suspensión se destila a un volumen residual de 150 ml y se filtra, se lava con cloroformo enfriado y se seca en vacío para producir 19.0 g de (2-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula

(XIII) donde R representa metilo, X representa CH y $n=1$ (92%) como cristales amarillo pálido (97.50% de pureza por HPLC) MR-120-130°C

Paso II: Preparación de (2-trifluorometil N-(3-amino-4-metil-fenil))-benzamida novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y $n=1$

Una suspensión de (2-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida de la fórmula (XIII) (19 g, 0.058 moles), preparada por el proceso descrito en Paso I, y cloruro estannoso (59.5 g, 0.26 moles) en etanol absoluto (100 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 30 minutos. La suspensión resultante se enfría entonces a temperatura de la sala y se extingue en 1 L de agua helada. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 8.0 con 0.5 L de solución de hidróxido de sodio al 5% y se extrae con 2 x 0.5 L de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El acetato de etilo se destila completamente y se agregan 100 ml de hexano al residuo y se filtra. La torta filtrada se seca en vacío a 60 °C para producir 14.0 g de (2-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa CH y $n=1$ (83%) como cristales amarillos (98.4% de pureza por HPLC) MR-128-135°C

Paso III: Preparación de (2-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida de la fórmula (XV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y $n=1$

Una suspensión de (2-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida de la fórmula (XIV), preparada por el proceso descrito en Paso (II) (14 g, 0.047 mol) en n-butanol (100 ml), se trata secuencialmente con ácido nítrico concentrado hasta que el pH alcanza 2.5 (2.6 g) y con una solución de

cianamida (2.5 g, 0.06 mol) en agua (3ml) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura de reflujo durante 4-6 horas. La mezcla de reacción se destila entonces completamente bajo vacío y se deja enfriar el residuo a temperatura de la sala. Una mezcla de 50 ml de metanol y 50 ml de IPE se agrega a la masa de reacción y se agita a temperatura de la sala durante 1 hora. El producto se filtra con succión, se lava con una mezcla de metanol e IPE (3 x 20ml) y se seca en vacío a 60° C para producir 8.6 g de la sal nitrato de (2-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida de la fórmula (XV), donde R representa metilo, X representa CH y n=1. 52% teórico (99.1% de pureza por HPLC) MR-160-165°C

Paso (IV) Preparación de (2-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y n=1

Una suspensión de sal nitrato de N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-(2-trifluorometil)-benzamida, preparada por el proceso descrito en Paso (XV) (8.6 g, 0.02 mol) en n-butanol (60ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se trata sucesivamente con virutas de hidróxido de sodio (1.4 g, 0.03 mol) y 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona (3.72 g, 0.02mol). La suspensión resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se torna una solución homogénea de color anaranjado oscuro y la dimetilamina se recupera por la destilación de n-butanol. La masa de reacción se enfría a temperatura de la sala y se agrega una mezcla de agua y cloroformo (50 ml+50 ml), y la capa de cloroformo se separa. La capa de cloroformo se lava con agua y se destila a un volumen residual de 10 ml. Se agrega acetato de etilo (40 ml) a la masa de reacción y se filtra con succión, el sólido aislado se lava con acetato de etilo (2 x 10ml) y agua (2x10 ml) y se seca en vacío a 60° C. Rendimiento 6.2 g de (2-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa de la fórmula (I) donde R

representa metilo, X representa CH y n=1 64% teórico, como cristales blancuzcos MR -206-207°C

¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ)

2.2 (s, 3H), 7.20-9.28 (Arilo, 13H), 10.4 (s, 1H)

Analysis C₂₄H₁₈F₃N₃O

Peso molecular 449.0

IR Disco KBR

-NH- C=O a 3431.2 cm⁻¹

-NH- C=O a 1655.9 cm⁻¹

Ejemplo - 6

Proceso alternativo para la preparación de (2-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa cero y n=1

En primera instancia, se preparó en la siguiente forma cloruro de 2-trifluoro metil benzoilo, el cual se utilizó como uno de los materiales de partida

Cloruro de tionilo (156 g, 1.3mol) se agrega durante un período de 15 minutos a una solución de ácido 2-trifluoro metil benzoico (50.0 g, 0.26mol) en cloroformo (250ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se retira el exceso de cloruro de tionilo por co-destilación con cloroformo bajo presión reducida a 40° C. Concluida la destilación, el cloruro de trifluoro metil benzoilo resultante se enfría a temperatura de la sala y se disuelve en 100 ml cloroformo.

Una solución de N-(5-amino-2-metilfenil)-(3-piridil)-2-pirimidinamina de la fórmula (XVII) (55 g, 0.20) en cloroformo (440 ml) se enfría a -5° C y se agrega trietilamina (79.6 g, 0.788mol). Cloruro de trifluoro metil benzoilo en cloroformo, preparado como ya se describió, se agrega gota a gota a -5° C.

durante un período de 30-45 minutos. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a -5°C . La suspensión se filtra, se lava con agua desmineralizada y metanol y se seca en vacío para producir 51.9g (58%) de 4-(2-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa (I) donde R representa metilo, X representa CH y n=1 como cristales amarillo pálido (99.50% de pureza por HPLC).

Ejemplo - 7

Preparación de (6-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida (I) donde R representa metilo, X representa N, Y representa cero y n=1:

Paso 1: Preparación de (6-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (XII) donde R representa metilo, X representa N, Y representa cero y n=1

En primera instancia, se prepara en la siguiente forma cloruro de 6-trifluorometil nicotinoilo, el cual se usa como uno de los materiales de partida. Cloruro de tionilo (15.6 g, 0.13mol) se agrega durante un periodo de 15 minutos a una solución de ácido 6-trifluorometil nicotínico (Grupo GEORGANICS, República de Eslovaquia) (5.0 g, 0.026mol) en cloroformo (100ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se retira el exceso de cloruro de tionilo por co-distilación con cloroformo bajo presión reducida a 40°C . Concluida la destilación, el cloruro de 6-trifluorometil nicotinoilo resultante se enfría a temperatura de la sala y se disuelve en 10 ml de cloroformo. Una solución de 4-metil-3-nitroanilina (2.4 g, 0.016mol) en cloroformo (50 ml) se enfría a -5°C y se agrega trietilamina (8.0 g, 0.08mol). Cloruro de 6-trifluorometil nicotinoilo en cloroformo, preparado como se describe anteriormente, se

agrega gota a gota a -5°C durante un periodo de 30 minutos. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a -5°C . La suspensión se filtra, se lava con cloroformo enfriado y se seca en vacío para producir 3.6g de (6-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-nicotinamida novedosa de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa N y $n=1$ (70%) como cristales amarillo pálido

(98.0% de pureza por HPLC)

MR-167-171°C

Paso II Preparación de (6-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-nicotinamida novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa N, Y representa cero y $n=1$

Una suspensión de (6-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-nicotinamida de la fórmula (XIII) (3.6 g, 0.011 moles), preparada por el proceso descrito en Paso I, y cloruro estannoso (12.4 g, 0.055 moles) en etanol absoluto (25 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 30 minutos. La suspensión resultante se enfría entonces a temperatura de la sala y se extingue en 0.28 L de agua helada. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 8.0 con solución de hidróxido de sodio al 5% y se extrae con 2 x 50 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El acetato de etilo se destila completamente y se agregan 10 ml de hexano al residuo y se filtra. La torta filtrada se seca en vacío a 60°C para producir 3.0g de (3-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa N y $n=1$ (92%) como cristales amarillos. (98% de pureza por HPLC) MR - 174-180.5 °C

Paso III Preparación de (6-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-nicotinamida de la fórmula (XV) donde R representa metilo, X representa

N, Y representa cero y n=1

Una suspensión de (6-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-nicotinamida de la fórmula (XIV), preparada por el proceso descrito en Paso (II) (3.0 g, 0.01 mol), en n-butanol (20 ml) se trata secuencialmente con ácido nítrico concentrado hasta que el pH alcanza 2.5 (0.65 g) y con una solución de cianamida (0.64 g, 0.015 mol) en agua (1 ml) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se destila entonces completamente bajo vacío y se deja enfriar el residuo a temperatura de la sala. Una mezcla de 12 ml de metanol y 12 ml de TPE se agrega a la masa de reacción y se agita a temperatura de la sala durante 1 hora. El producto se filtra con succión, se lava con una mezcla de metanol e TPE (3 x 10 ml) y se secó en vacío a 60° C para producir 1.70 g de la sal nitrato de (6-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-nicotinamida de la fórmula (XV), donde R representa metilo, X representa N y n=1. 50% teórico (99.1% de pureza por HPLC) MR- 287.6-292.4°C

Paso (IV) Preparación de (6-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidilo-2-il amino)-fenil]-nicotinamida de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa N, Y representa cero y n=1

Una suspensión de sal nitrato de (6-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-nicotinamida, preparada por el proceso descrito en Paso (XV) (1.7 g, 0.005 mol), en n-butanol (12 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se trata sucesivamente con virutas de hidróxido de sodio (0.22 g, 0.005 mol) y 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona (0.85 g, 0.005 mol). La suspensión resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se torna una solución homogénea de color anaranjado oscuro y la dimetilamina se recupera por la destilación de n-butanol. La masa de reacción se enfría a temperatura de la sala, y se agrega una mezcla de agua y cloroformo

(50 ml+50 ml), y la capa de cloroformo se separa. La capa de cloroformo se lava con agua y se destila a un volumen residual de 5 ml. Se agrega acetato de etilo (25 ml) a la masa de reacción y se filtra con succión, el sólido aislado se lava con acetato de etilo y agua y se seca en vacío a 60° C. Rendimiento 1.4g de (6-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-nicotinamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa N y n=1. 62% teórico, como cristales amarillo pálido.

(99.9% de pureza por HPLC) MR-243-244°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ)

2.2 (s, 3H), 7.20-9.28 (Arilo, 12), 10.7 (s, 1H)

Analisis	C ₂₃ H ₁₇ F ₃ N ₄ O
Peso molecular	450.0
IR	Disco KBR
-NH-C=O	a 3444 cm ⁻¹
-NH- C= O	a 1648 cm ⁻¹

Ejemplo - 8

Proceso alternativo para la preparación de (6-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-nicotinamida (I) donde R representa metilo, X representa N, Y representa cero y n=1

En primera instancia, se preparó en la siguiente forma cloruro de 6-trifluorometil nicotinoilo, el cual se utilizó como uno de los materiales de partida.

Cloruro de tionilo (15.6 g, 0.13mol) se agrega durante un periodo de 15 minutos a una solución de ácido 6-trifluorometilnicotínico (Grupo GEORGANICS, República de Eslovaquia) (5.0 g, 0.026mol) en cloroformo (100ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se retira el exceso de cloruro de tionilo

por co-destilación con cloroformo bajo presión reducida a 40° C. Concluida la destilación, el cloruro de 6-trifluorometil nicotinoilo resultante se enfría a temperatura de la sala y se disuelve en 10 ml cloroformo. Una solución de N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinamina de la fórmula (XVII) (4.8 g, 0.016mol) en cloroformo (50 ml) se enfría a -5° C y se agrega trietilamina (8.0 g, 0.08mol). Cloruro de 6-trifluorometil nicotinoilo en cloroformo, preparado como se describe anteriormente, se agrega gota a gota a -5° C durante un periodo de 30 minutos. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a -5° C. La suspensión se filtra, se lava con agua desmineralizada y metanol y se seca en vacío para producir 4.3g de (6-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida novedosa (I) donde R representa metilo, X representa N y n=1 (60%) como cristales de color crema (98.0% de pureza por HPLC) MP-242-244°C.

Ejemplo - 9

Preparación de (5-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida (I) donde R representa metilo, X representa N, Y representa cero y n=1:

Paso 1. Preparación de (5-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-nicotinamida novedosa de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa N, Y representa cero y n=1.

En primera instancia, se preparó en la siguiente forma cloruro de 5-trifluorometil nicotinoilo, el cual se utilizó como uno de los materiales de partida.

Cloruro de uonilo (15.6 g, 0.13mol) se agrega durante un periodo de 15

minutos a una solución de ácido 5-trifluorometilnicotínico (Grupo GEORGANICS, Republica de Eslovaquia) (5.0 g, 0.026 mol) en cloroformo (100 ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se retira el exceso de cloruro de tionilo por co-distilación con cloroformo bajo presión reducida a 40° C. Concluida la destilación, el cloruro de 6-trifluorometil nicotinoilo resultante se enfría a temperatura de la sala y se disuelve en 10 ml cloroformo. Una solución de 4-metil-3-nitroanilina (2.4 g, 0.016 mol) en cloroformo (50 ml) se enfría a -5° C y se agrega trietilamina (8.0 g, 0.08 mol). Cloruro de 6-trifluorometil nicotinoilo en cloroformo, preparado como ya se describió, se agrega gota a gota a -5° C durante un período de 30 minutos. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a -5° C. La suspensión se filtra, se lava con cloroformo enfriado y se seca en vacío para producir 3.6 g de (5-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-nicotinamida novedosa de la fórmula (XIII), donde R representa metilo, X representa N y n=1 (70%) como cristales amarillo pálido (98.0% de pureza por HPLC).

MR-167-171°C

Paso II: Preparación de (5-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-nicotinamida novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa N, Y representa cero y n=1:

Una suspensión de (5-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)- nicotinamida de la fórmula (XIII) (3.6 g, 0.011 moles) preparada por el proceso descrito en Paso I y cloruro estannoso (12.4 g, 0.055 moles) en etanol absoluto (25 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 30 minutos. La suspensión resultante se enfría entonces a temperatura de la sala y se extingue en 0.28 L de agua helada. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 8.0 con solución de hidróxido de sodio al 5% y se extrae con 2 x 50 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El acetato de etilo se destila completamente y se

agregan 10 ml de hexano al residuo y se filtra. La torta filtrada se seca en vacío a 60 °C para producir 3 0g de (5-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-nicotinamida novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa N y n=1 (92%) como cristales amarillos, (98% de pureza por HPLC) MR - 174-180 5 ° C

Paso III. Preparación de (5-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-nicotinamida de la fórmula (XV) donde R representa metilo, X representa N, Y representa cero y n=1:

Una suspensión de (5-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)- nicotinamida de la fórmula (XIV), preparada por el proceso descrito en Paso (II) (3 0 g, 0 01 mol), en n-butanol (20 ml) se trata secuencialmente con ácido nítrico concentrado hasta que el pH alcanza 2 5 (0 65 g) y con una solución de cianamida (0 64 g, 0 015 mol) en agua (1 ml) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se destila entonces completamente bajo vacío y se deja enfriar el residuo a temperatura de la sala. Una mezcla de 12 ml de metanol y 12 ml de IPE se agrega a la masa de reacción y se agita a temperatura de la sala durante 1 hora. El producto se filtra con succión, se lava con una mezcla de metanol e IPE (3 x 10ml) y se seca en vacío a 60° C para producir 1 70 g de la sal nitrato de (5-trifluorometil) -N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-nicotinamida de la fórmula (XV), donde R representa metilo, X representa N y n=1. 50% teórico (99 1% de pureza por HPLC) MR- 287 6-292 4 °C

Paso (IV): Preparación de (5-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il amino)-fenil]-nicotinamida de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa N, Y representa cero y n=1

Una suspensión de sal nitrato de (5-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-

fenil)-)-nicotinamida, preparada por el proceso descrito en Paso (XV) (1.7g, 0.005 mol), en n-butanol (12ml) bajo una atmosfera de nitrógeno se trata sucesivamente con virutas de hidróxido de sodio (0.22g, 0.005 mol) y 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona (0.85 g, 0.005mol). La suspensión resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se torna una solución homogénea de color anaranjado oscuro y la dimetilamina se retira por la destilación de n-butanol. La masa de reacción se enfria a temperatura de la sala, y se agrega una mezcla de agua y cloroformo (50 ml+50 ml), y la capa de cloroformo se separa. La capa de cloroformo se lava con agua y se destila a un volumen residual de 5 ml. Se agrega acetato de etilo (25 ml) a la masa de reacción y se filtra con succión, el sólido aislado se lava con acetato de etilo y agua y se seca en vacío a 60° C. Rendimiento 1.4g de (5-trifluorometil)-N- [4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il amino)-fenil]-nicotinamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa N y n=1. 62% teorico, como cristales amarillo palido (99.9% de pureza por HPLC) MR-243-244°C

¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ)

2.2 (s, 3H), 7.20-9.28 (Arolo, 12), 10.7 (s, 1H)

Análisis $C_{23}H_{17}F_3N_6O$

Peso molecular 450.0

IR Disco KBR

-NH- C=O a 3444 cm⁻¹

-NH- C=O a 1648 cm⁻¹

Ejemplo -10

Proceso alternativo para la preparación de (5-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il amino)-fenil]-nicotinamida (I) donde R representa metilo, X representa N, Y representa cero y n=1:

En primera instancia, se preparó en la siguiente forma cloruro de 5-trifluorometil nicotinoilo, el cual se utilizó como uno de los materiales de partida

Cloruro de tionilo (15.6 g, 0.13 mol) se agrega durante un periodo de 15 minutos a una solución de ácido 5-trifluorometilnicotínico (5.0 g, 0.026 mol) en cloroformo (100 ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se retira el exceso de cloruro de tionilo por co-distilación con cloroformo bajo presión reducida a 40° C. Concluida la destilación, el cloruro de 6-trifluorometil nicotinoilo resultante se enfría a temperatura de la sala y se disuelve en 10 ml cloroformo.

Una solución de N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinamina de la fórmula (XVII) (4.8 g, 0.016 mol) en cloroformo (50 ml) se enfría a -5° C y se agrega trietilamina (8.0 g, 0.08 mol). Cloruro de 6-trifluorometil nicotinoilo en cloroformo, preparado como ya se describió, se agrega gota a gota a -5° C durante un periodo de 30 minutos. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a -5° C. La suspensión se filtra, se lava con agua desmineralizada y metanol y se seca en vacío para producir 4.3 g de (5-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida novedosa (I) donde R representa metilo, X representa N y n=1 (60%) como cristales color crema (98.0% de pureza por HPLC) MR-242-244°C.

Ejemplo - 11

Preparación de (3-trifluorometiltio)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa tio y n=1

Paso I: Preparación de (3-trifluorometiltio)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa tio y n=1:

En primera instancia, se preparó en la siguiente forma cloruro de (3-trifluorometilitio) benzoino, el cual se utilizó como uno de los materiales de partida

Cloruro de tionilo (40.0 g, 0.33mol) se agrega durante un periodo de 15 minutos a una solución de ácido (3-trifluorometilitio)benzoico (15.0 g, 0.0675mol) en cloroformo (150ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se retira el exceso de cloruro de tionilo por co-distilación con cloroformo bajo presión reducida a 40° C. Concluida la destilación, el cloruro de (3-trifluorometilitio)benzoico resultante se enfría a temperatura de la sala y se disuelve en 15 ml cloroformo.

Una solución de 4-metil-3-nitroanilina (6.8 g, 0.045mol) en cloroformo (80 ml) se enfría a -5° C y se agrega trietilamina (22.77 g, 0.23mol). Cloruro de (3-trifluorometilitio)benzoico en cloroformo, preparado como ya se describió, se agrega gota a gota a -5°C durante un período de 15-20 minutos. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a -5°C. La suspensión se destila a un volumen residual de 20 ml y se filtra, se lava con cloroformo enfriado y se seca en vacío para producir 12.0 g de (3- trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (IV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa tio y n=1 (75%) como cristales amarillo pálido (98.0% de pureza por HPLC).

Paso II. Preparación de (3-trifluorometilitio)-N-(3-amino-4- metil-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa tio y n=1:

Una suspensión de (3-trifluorometilitio)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)- benzamida de la fórmula (IV) (10 g, 0.028 moles), preparada por el proceso descrito en Paso I, y cloruro estannoso (31.7 g, 0.14 moles) en etanol absoluto (70 ml) se

calienta a temperatura de reflujo durante 30 minutos. La suspensión resultante se enfría entonces a temperatura de la sala y se extingue en 4 L de agua helada. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 8.0 con solución de hidróxido de sodio al 5% y se extrae con 2 x 250 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El acetato de etilo se destila completamente y se agregan 500 ml de hexano al residuo y se filtra. La torta filtrada se seca en vacío a 60 °C para producir 7.2 g de (3-trifluorometiltio)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa tio y $n=1$ (76%) como cristales amarillos.

Paso III: Preparación de (3-trifluorometiltio)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida de la fórmula (XV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa tio y $n=1$:

Una suspensión de (3-trifluorometiltio)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida de la fórmula (XIV), preparada por el proceso descrito en Paso (II) (7 g, 0.021 mol), en n-butanol (50 ml) se trata secuencialmente con ácido nítrico concentrado hasta que el pH alcanza 2.5 (1.3 g) y con una solución de cianamida (1.3 g, 0.032 mol) en agua (1.3 ml) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se destila entonces completamente bajo vacío y se deja enfriar el residuo a temperatura de la sala. Una mezcla de 10 ml de metanol y 10 ml de IPE se agrega a la masa de reacción y se agita a temperatura de la sala durante 1 hora. El producto se filtra con succión, se lava con IPE y se seca en vacío a 60° C para producir 3.9 g de la sal nitrato de (3-trifluorometiltio)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida de la fórmula (XV), donde R representa metilo, X representa CH, Y representa tio y $n=1$ 50% teórico (99% área por HPLC).

Paso (IV). Preparación de (3-trifluorometilino)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidino-2-ilamino)-fenil]-benzamida de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa tio y n=1:

Una suspensión de sal nitrato de (3-trifluorometilino)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida, preparada por el proceso descrito en Paso (iv) (3.5 g, 0.0095 mol), en n-butanol (20ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se trata sucesivamente con virutas de hidróxido de sodio (0.38 g, 0.0095mol) y 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona (1.66 g, 0.0095mol). La suspensión resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se torna una solución homogénea de color anaranjado oscuro y la dimetilamina se retira por la destilación de n-butanol. La masa de reacción se enfría a temperatura de la sala, y se agrega una mezcla de agua y cloroformo. La capa de cloroformo se separa y se destila a un rendimiento 2.7 g de (3-trifluorometilino)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidino-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa tio y n=1. 60% teórico, como cristales amarillo pálido (99.7% de pureza por HPLC).

MR-224.5-226.5°C

IC₅₀ = 8 nM (Fig - I), ¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ):

2.23 (s, 3H), 7.20-9.28 (Aro, 13H), 10.42 (s, 1H)

Analisis C₂₄H₁₈F₃N₅O

Peso molecular 449.0

IR Disco KBR

-NH- C=O a 3445 cm⁻¹

-NH- C=O a 1648 cm⁻¹

Ejemplo - 12

Preparación alternativa de (3-trifluorometilino)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-

il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa tio y n=1.

En primera instancia, se preparó en la siguiente forma cloruro de (3-trifluorometiltio) benzoilo, el cual se utilizó como uno de los materiales de partida

Cloruro de tionilo (80 g, 0.067mol) se agrega durante un período de 15 minutos a una solución de ácido 3-(trifluorometiltio) benzoico (30 g, 0.0135mol) en cloroformo (50ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora.

Se retira el exceso de cloruro de tionilo por co-distilación con cloroformo bajo presión reducida a 40° C. Concluida la destilación, el cloruro de (3-trifluorometiltio) benzoilo resultante se enfría a temperatura de la sala y se disuelve en 5 ml cloroformo. Una solución de N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinamina de la fórmula (XVII) (31 g, 0.011mol) en cloroformo (25 ml) se enfría a -5° C y se agrega trietilamina (40 g, 0.04 mol). Cloruro de 3-trifluorometiltio benzoilo en cloroformo, preparado como ya se describió, se agrega gota a gota a -5° C durante un periodo de 30 minutos. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a -5° C. La suspensión se filtra, se lava con cloroformo y se seca en vacío para producir 3.5g de (3-trifluorometiltio)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5fenil]-benzamida novedosa (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa tio y n=1 (53%) como cristales color crema (99.8% de pureza por HPLC) MR-224-227°C.

Ejemplo - 13

Preparación de (3-trifluorometilsulfonil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa sulfonilo y n=1:

Paso I: Preparación de (3-trifluorometilsulfonil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa sulfonilo y n=1.

En primera instancia, se preparó en la siguiente forma cloruro de (3-trifluorometilsulfonil) benzoilo, el cual se utilizó como uno de los materiales de partida

Cloruro de tionilo (81 g, 0.068 mol) se agrega durante un periodo de 15 minutos a una solución de ácido 3-(trifluorometilsulfonil) benzoico (3.5 g, 0.0137 mol) en cloroformo (50 ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se retira el exceso de cloruro de tionilo por co-destilación con cloroformo bajo presión reducida a 40° C. Concluida la destilación, el cloruro de (3-trifluorometilsulfonil) benzoilo resultante se enfría a temperatura de la sala y se disuelve en 5 ml cloroformo

Una solución de N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinamina de la fórmula (XVII) (3.1 g, 0.011 mol) en cloroformo (25 ml) se enfría a -5° C y se agrega trietilamina (4.0 g, 0.04 mol). Cloruro de 3-trifluorometilsulfonil benzoilo en cloroformo, preparado como ya se describió, se agrega gota a gota a -5° C durante un periodo de 30 minutos. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a -5° C. La suspensión se filtra, se lava con cloroformo y se seca en vacío para producir 3.5 g (61% teórico) de (3-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa sulfonilo y n=1 como cristales de color amarillo claro (99.4% de pureza por HPLC) MR-215-218°C

Ejemplo - 14

Se preparan en la manera habitual capsulas que contenían 25 mg y 50 mg de

los compuestos, preparadas por el proceso descrito en el Ejemplo - 1, (3-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida y Ejemplo - 3, (3,5-bis trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida, con la siguiente composición

	<u>Compuesto de fórmula-I</u> (3,5-bis trifluorometil)- N-[4-metil-3-(4- piridin-3-il-pirimidin-2- ilamino)-fenil]-benzamida	<u>Compuesto de fórmula-I</u> (3-trifluorometil)-N-[4- metil-3-(4-piridin-3-il- pirimidin-2-ilamino)- fenil]-benzamida
Ingrediente	mg/ cápsula*	mg/ capsula*
	25 0	50 0
PVP	25 0	50 0
Lactosa	127 0	77 0
Talco	0 5	0 5
Crospovidona	20 0	20,0
Estearato de magnesio	0 5	0 5
SLS	2,0	2 0

Estudios *In Vitro*:

Compuestos de la fórmula - I, preparados por el proceso descrito en (Ejemplo-1 y Ejemplo-3), se disuelven en medio de cultivo de células DMSO con una concentración de 10mM para estudios *in vitro*. La solución patron concentrada se diluye aún más con el mismo medio de cultivo de células y se utiliza en concentraciones de 0.1-10 μ m para los experimentos.

Para el estudio, cuyos resultados se divulgan en esta solicitud, se utilizaron las células BCR-abl positivas K562 (la línea celular continua establecida por Lozzio and Lozzio (1975) de la efusión pleural de una mujer de 53 años de edad con Leucemia Mielodide Crónica en crisis blastocítica terminal) y la

línea celular D32p210 (una línea celular transfectada con BCR-abl) Las células K562 y D32p210 se cultivaron en medio RPMI suplementado con suero fetal bovino al 10% a 37°C y 5% CO₂ y 95% de aire Las células se sub-cultivaron cada 24 horas La proliferación de las células por el análisis MTT se realizó en la siguiente forma 5x10³ células se sembraron por cada pocillo en una placa de 96 pocillos y diferentes concentraciones de los compuestos de fórmula (I) en un rango de 1nM a 100 µM se agregaron en cuádrupletes Luego de incubar las células con los compuestos durante el período de tiempo requerido (24 horas), se agregaron 20 µl de 5 mg/ml MTT (concentración final 100µg /ml) y se incubaron durante 3 horas más a 37°C y 5% CO₂ Pasadas 3 horas, se disolvieron cristales de formazan en amortiguador de lisis (10% SDS, 5% Isobutanol, 12 mmol/L HCl) de un día para otro a 37°C Se midió la absorbencia en un lector ELISA con longitud de onda dual de 570-630 nm. Mediante el análisis MTT se calculan los valores IC₅₀ de los compuestos de fórmula (I) Los valores observados son 8 nms y 0.7 nms respectivamente, como se muestra en Fig. 1 y Fig 2 de los dibujos que acompañan esta especificación

Se efectuó análisis de fragmentación de ADN en la siguiente forma Las células se trataron con compuestos de la fórmula (I) durante 24 horas, y el ADN fragmentado se aisló usando un método de extracción con SDS/Proteasa K/Rnasa, el cual permite el aislamiento de ADN fragmentado únicamente, sin contaminar el ADN genómico (Nucleic Acids Res. - 22 5506-5507, 1994) Las células se lavaron en Solución Amortiguada con Fosfato (PBS) y se desintegraron en un amortiguador que contenía 50mM Tris HCl (pH 8.0), 1mM EDTA, 0.2% triton X-100 durante 20 minutos a 4°C Luego de centrifugar a 14 000 g durante 15 minutos, el sobrenadante se trató con proteasa K (0.5 mg/ml) y dodecilsulfato de sodio al 1% (SDS) durante 1 hora a 50°C El ADN se extrajo dos veces con fenol amortiguado y se precipitó con 140mM NaCl y 2 volúmenes de etanol a -20°C de un día para

tro Los precipitados de ADN se lavaron dos veces con etanol al 70%, se disolvieron en Tris-EDTA (1E) y se trataron durante 1 hora a 37°C con Rnasa. Microlitros de proteína (μ l) de ADN se mezclaron con 3 μ l de amortiguador de muestra de ADN 0.25% azul bromofenol, 0.25% cianol de xileno y 30% de glicerina) y se resolvió en gel de agarosa al 1% en TBE (44.6 mM Tris, 44.5 mM, ácido bórico y 1 mM EDTA). Se observó fragmentación de ADN luego de colorear el gel con bromuro de etidio (0.5 mg/ml) y exponer a luz UV. La presencia de apoptosis se indicó por la aparición de una escalera de fragmentos de ADN oligonucleosómico, que eran múltiplos de aproximadamente 180-200 bp. Los fragmentos de ADN en el gel indicaron claramente que los compuestos de la fórmula (I), como se especifica anteriormente, inducen apoptosis en la línea celular K562 Bcr-Abl positiva, como se muestra en la Fig.3

Análisis FACS:

El análisis con Separador de Células Activadas por Fluorescencia (FACS) se realizó en la siguiente forma. Para cuantificar la apoptosis en células D32p210, tratadas con compuestos de fórmula (I), preparados por el proceso descrito en (Ejemplo-1- Ejemplo-3), se llevó a cabo un análisis de citometría de flujo usando yoduro de propidio (PI). Células D32p210 se trataron con compuestos de fórmula (I) durante 24 horas. Luego del tratamiento, las células se lavaron dos veces con PBS helado y se fijaron con 1 ml de etanol al 70% helado gradualmente y se mantuvieron a 4°C de un día para otro. Las células se recolectaron por centrifugación a 500X g durante 10 minutos, se lavaron con PBS dos veces y se re-suspendieron en 1 ml de solución de tinción de ADN que contenía 0.1% triton X-100, 0.1 mM EDTA, RNasa A (50 μ g/ml) y 50 μ g/ml de yoduro de propidio (PI) y se incubaron durante 1 hora en la oscuridad a temperatura de la sala. La fluorescencia roja de células individuales se midió con un citómetro de flujo Calibur, Separador de Células Activadas por Fluorescencia (FACS) (Becton Dickinson, San José, CA, USA).

Se recogieron mínimos de 10 000 eventos por cada muestra. El conteo de ADN relativo por célula se obtuvo midiendo la fluorescencia de PI fijada estequiométricamente a ADN, como se muestra en Fig. 4

Las constantes de inhibición K_i (constante de unión del inhibidor a la enzima) o valores IC_{50} (concentración inhibidora con la cual se inhibe en 50% el crecimiento o actividad), derivados de los análisis *in vitro* y los estudios ya mencionados ofrecen una medida de la capacidad de inhibición de los compuestos de fórmula (I), como se especifica más arriba, se muestra en Fig 5

El análisis de cinasa *in vitro* se realizó en la siguiente forma:

La inhibición de la actividad de la bcr-abl tirosina cinasa por los compuestos de la fórmula - I (Ejemplo - 1) se cuantificó mediante la técnica *western blot* y análisis densitométrico. En pocas palabras, 5×10^6 células 32Dp210 se trataron con diferentes concentraciones de compuestos de la fórmula - I (Ejemplo - 1, Fasc - IV) durante 30 minutos. Al final de la incubación, las células se sedimentaron, se lavaron con PBS y se desintegraron en 50 μ l de amortiguador de lisis, que contenía 10mM Tris-HCl (pH 8.0), 150 mM NaCl, 1% Triton X-100, 1% Na-deoxicolato, 0.1 mM Na-ortovanadato, 50mM β -gliccrofosfato, 50mM NAF, 1mM PMSF, 10 μ g/ml leupeptina y 10 μ g/ml pepstatina. El control fueron células sin el fármaco. Una cantidad igual de proteínas se resolvió en gel de SDS al 6% y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa. Luego de bloquear con 5% de leche en polvo sin grasa, se agregó el anticuerpo primario (anticuerpo anti-fosfotirosina). La transferencia *blot* se desarrolló usando anticuerpo secundario conjugado con fosfatasa alcalina. La intensidad de las bandas de la bcr-abl cinasa se cuantifico por analisis densitométrico.

La apoptosis inducida por los compuestos de la fórmula - I (Ejemplo-1, Fase - IV) se observó mediante microscopía de contraste de fase. El porcentaje de apoptosis fue del 53.3%. Los compuestos de la fórmula - I, preparados por el proceso descrito en Ejemplo-1, inhibieron la actividad de la bcr-abl cinasa en células 32Dp210 en una manera dependiente de la dosis, y el valor IC_{50} fue 4nM, como se calculó por análisis densitométrico.

El estudio *ex vivo* se llevó a cabo en la siguiente forma:

Se extrajeron linfocitos de la sangre periférica, recogida de pacientes con CML y personas normales, usando Ficoll Histopaque. En pocas palabras, la sangre se diluyó en una proporción 1:1 con 0.96% NaCl (salina) y se superpuso cuidadosamente en una gradiente Ficoll Histopaque. La capa leucocítica de los linfocitos se extrajo por centrifugación a 1.000 rpm durante 20 minutos a temperatura de la sala. Los linfocitos se extrajeron cuidadosamente de la interfase utilizando una pipeta Pasteur y se lavaron una vez con medio RPMI.

Los linfocitos aislados en la forma descrita anteriormente se cultivaron en medio RPMI que contenía 10% FBS a 37°C y 5% CO_2 . Las células se sub-cultivaron cada 48 horas.

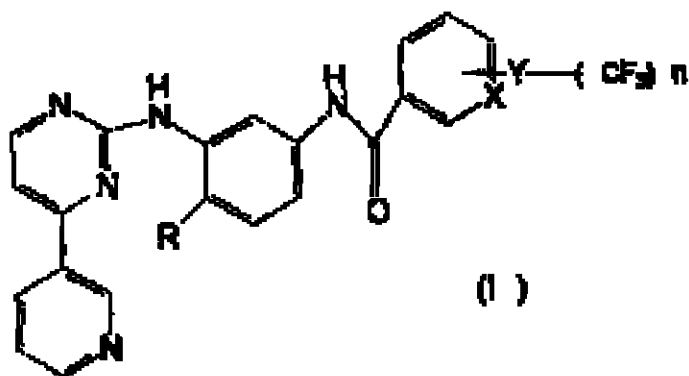
Luego de 48 horas de cultivo, las células (de pacientes con CML y personas normales) se sembraron en una placa de 96 pocillos con una densidad de 5×10^3 células/pocillo. Los compuestos de fórmula (I), preparados por el proceso descrito en (Ejemplo-1 y Ejemplo-3), se agregaron en diferentes concentraciones a las células y se incubaron durante 24 horas. Luego del periodo de incubación, se agregó MTT a las células y se incubaron durante 3 horas más. Los cristales formados de formazan se disolvieron en amortiguador de lisos y se leyó la absorbencia con una longitud de onda dual de 570-630 nm. La inhibición porcentual de la proliferación celular se calculó en relación con las células que no reaccionaron. La inhibición porcentual en la proliferación celular obtenida del análisis MTT se tabula en la tabla (Fig-6).

Ventajas de la invención:

- 1 Se divulgan compuestos novedosos de formula - I e intermedios novedosos
- 2 Se ha descubierto que los compuestos novedosos de fórmula - I son agentes terapeuticos potencialmente útiles para el tratamiento de CML, como se evidencia por estudios *in vitro* y *ex vivo*

Reivindicamos

1. Fenil amino pirido pirimidinas novedosas de la fórmula general (I)



en donde los simbolos tienen los siguientes significados

Serie A	Serie B
X = CH	X = N
n = 1,2	n = 1
R = H, Me	R = H, Me
Y = 0 (cero), S, SO, SO ₂	Y = 0 (cero), S, SO, SO ₂

y sus sales farmacéuticamente aceptables

- 2. Compuestos novedosos de la fórmula 1 como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el grupo trifluorometilo se enlaza al fenilo/piridinilo en posición 3 (cuando n = 1) y, cuando dos de tales grupos están presentes, éstos se enlazan en las posiciones 3,5 (cuando n = 2)
- 3. Compuestos novedosos de la fórmula 1, como se reivindica en las reivindicaciones 1 y 2, en donde R representa un grupo metilo y el grupo trifluorometilo presentes en la posición 3 del anillo

fenilo/piridinilo ($n=1$, Serie-A, Serie-B) y, cuando dos de tales grupos están presentes, se prefiere el enlace en la posición 3,5 ($n=2$, Serie-A)

4. Compuestos novedosos de la fórmula I como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 3, en donde R representa un grupo metilo y el grupo trifluorometilo está presente en la posición 3 y la posición 3,5 del anillo fenilo ($n = 1$ y 2, Serie-A)
5. (3-Trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metil, X representa CH, Y representa O (cero) y $n=1$
6. (3-Trifluorometiltio)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa S y $n=1$
7. (3-Trifluorometilsulfinil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa SO y $n=1$
8. (3-Trifluorometilsulfonyl)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa SO_2 y $n=1$
9. (3,5-Bis trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa de la fórmula I donde R representa metilo, X representa CH, Y representa O (cero) y $n=2$ de los compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1

10. [3,5-Bis(trifluorometil-uo))-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa de la fórmula I donde R representa metilo, X representa CH, Y representa S y $n=2$ de compuestos novedosos de la fórmula I, definidos en la reivindicación I
11. [3,5-Bis(trifluorometilsulfinil))-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa de la fórmula I donde R representa metilo, X representa CH, Y representa SO y $n=2$ de compuestos novedosos de la formula I, definidos en la reivindicación I
12. [3,5-Bis(trifluorometilsulfonyl))-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida novedosa de la fórmula I donde R representa metilo, X representa CH, Y representa SO₂ y $n=2$ de compuestos novedosos de la fórmula I, definidos en la reivindicación I
13. (2-Trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamin)-fenil]-benzamida novedosa de la formula (I) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa 0 (cero) y $n=1$ de compuestos novedosos de la fórmula I, definidos en la reivindicación I
14. (6-Trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa N, Y representa 0 (cero) y $n=1$ de compuestos novedosos de la formula I, definidos en la reivindicación I
15. (5-Trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-

fenil]-nicotinamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa N, Y representa O (cero) y $n=1$ de compuestos novedosos de la fórmula I, definidos en la reivindicación 1

16. (5-Trifluorometiltio)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa N, Y representa S y $n=1$ de compuestos novedosos de la fórmula I, definidos en la reivindicación 1
17. (5-Trifluorometilsulfinil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa N, Y representa SO y $n=1$ de compuestos novedosos de la fórmula I, definidos en la reivindicación 1
18. (5-Trifluorometilsulfonil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida novedosa de la fórmula (I) donde R representa metilo, X representa N, Y representa SO₂ y $n=1$ de compuestos novedosos de la fórmula I, definidos en la reivindicación 1
19. Proceso novedoso para la preparación del intermedio (3-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa O (cero) y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula I, definidos en la reivindicación 1
20. (3-Trifluorometiltio)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida intermedia novedosa de la fórmula (XIII) donde R representa

metilo, X representa CH, Y representa S y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula I, definidos en la reivindicación 1

21. (3-1nfluorometilsulfinil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida intermedia novedosa de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa SO y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula I, definidos en la reivindicación 1
22. (3-Trifluorometilsulfonil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida intermedia novedosa de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa SO_2 y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula I, definidos en la reivindicación 1
23. (3,5-Bis trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa (XIII) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa 0 (cero) y $n=2$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula I, definidos en la reivindicación 1
24. [3,5-Bis (trifluorometil-u0)]-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa (XIII) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa S y $n=2$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula , definidos en la reivindicación 1
25. [3,5-bis (trifluorometilsulfinil)]-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa (XIII) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa SO y $n=2$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula , definidos en la reivindicación 1

definidos en la reivindicación 1

26. [3,5-bis (trifluorometilsulfonyl)]-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida novedosa (XIII) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa SO₂ y n=2, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1
27. Intermedio novedoso (2-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa 0 (cero) y n=1, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1
28. (6-Trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-nicotinamida novedosa de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa N, Y representa 0 (cero) y n=1, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1
29. (5-Trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-nicotinamida novedosa de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa N Y representa 0 (cero) y n=1, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1
30. (5-Trifluorometiluo)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-nicotinamida novedosa de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa N, Y representa S y n=1, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1
31. (5-Trifluorometilsulfinil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-nicotinamida

novedosa de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa N, Y representa SO y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1

32. (5-Trifluorometilsulfonyl)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-nicotinamida
novedosa de la fórmula (XIII) donde R representa metilo, X representa N, Y representa SO_2 y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1

33. Proceso novedoso para la preparación del intermedio (3-trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa O (cero) y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1

34. (3-Trifluorometileno)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida
novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa S y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1

35. (3-Trifluorometilsulfinil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida
novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa SO y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1

36. (3-Trifluorometilsulfonyl)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida

novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa SO₂ y n=1 útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1

37. [3,5-Bis (trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil))-benzamida novedosa (XIV) donde R representa metilo, X representa CH Y representa 0 (cero) y n =2 útil, para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1

38. [3,5-Bis (trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil))-benzamida novedosa (XIV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa S y n =2, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1

39. [3,5-Bis (trifluorometil-sulfinil))-N-(3-amino-4-metil-fenil))-benzamida novedosa (XIV) donde R representa metilo, X representa CH Y representa SO y n =2, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1

40. [3,5-Bis (trifluorometil-sulfonil))-N-(3-amino-4-metil-fenil))-benzamida novedosa (XIV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa SO₂ y n =2, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1

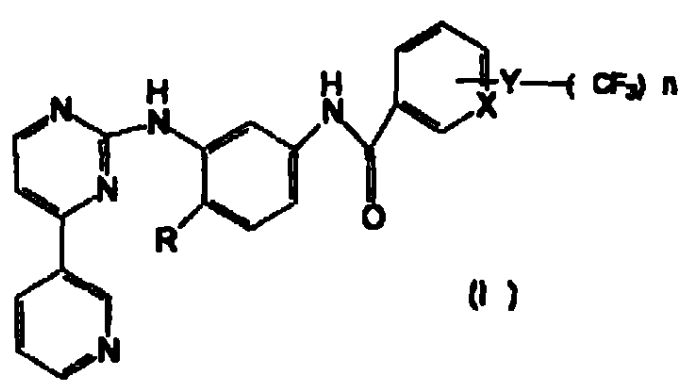
41. (2-Trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa CH, Y representa 0 (cero) y n=1, útil para la preparación de compuestos

novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1

42. (6-Trifluorometil)-N-(3-amino-4-metilfenil)-nicotinamida novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa N, Y representa 0 (cero) y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1
43. (5-Trifluorometil)-N-(3-amino-4-metil-fenil)-nicotinamida novedosa de la fórmula (XIV) donde R representa metilo, X representa N, Y representa 0 (cero) y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1
44. (3,5-Bis-Trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida novedosa (XV) donde R representa metilo, X representa CH y $n=2$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1
45. (3-Trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-benzamida novedosa de la fórmula (XV), donde R representa metilo, X representa CH, Y representa 0 (cero) y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1
46. (3-Trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-benzamida novedosa de la fórmula (XV), donde R representa metilo, X representa CH, Y representa S y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1

- 47 (3-Trifluorometilsulfinil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-benzamida novedosa de la fórmula (XV), donde R representa metilo, X representa CH, Y representa SO y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1
- 48 (3-Trifluorometilsulfonyl)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-benzamida novedosa de la fórmula (XV), donde R representa metilo, X representa CH, Y representa SO_2 y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1
- 49 (2-Trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida novedosa de la fórmula (XV), donde R representa metilo, X representa CH y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1
50. (6-Trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-nicotinamida novedosa de la fórmula (XV), donde R representa metilo, X representa N y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula, definidos en la reivindicación 1
51. (5-Trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-nicotinamida novedosa de la fórmula (XV), donde R representa metilo, X representa N y $n=1$, útil para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula definidos, en la reivindicación 1
52. Un proceso para la preparación de novedosas fenilamino pirimidinas de la fórmula I,
en donde los símbolos tienen los significados indicados a

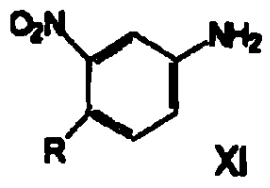
continuación



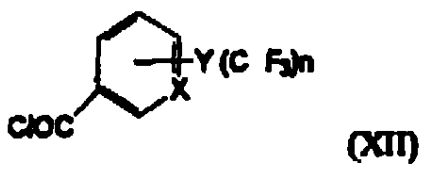
Serie A	Serie B
X = CH	X = N
N= 1, 2	n=1
R = H, Me	R = H, Me
Y= 0 (cero), S, SO,	Y= 0 (cero), S, SO,
SO ₂	SO ₂

sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, que comprende

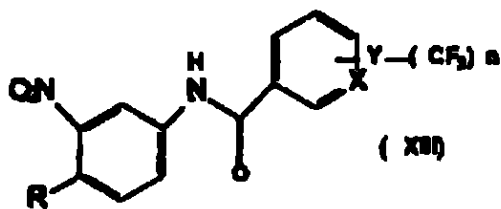
(i) condensar 4-metil-3-nitroanilina de la fórmula (XI)



en donde R representa hidrógeno o metilo, con cloruros de trifluoro metil aroilo de la fórmula (XII)

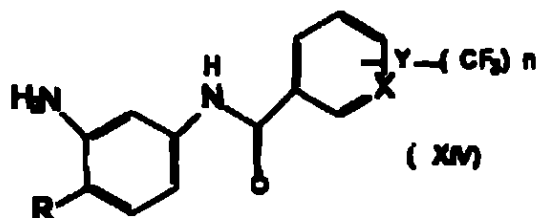


n representa 1 o 2 y X representa N o H y Y representa 0 (zero), S, SO, SO₂, en la presencia de disolvente cloro hidrocarburo y una base a una temperatura en el rango de 30 a 40 °C, para producir la novedosas nitro trifluorometil aroil amidas intermedias de la fórmula (XIII)



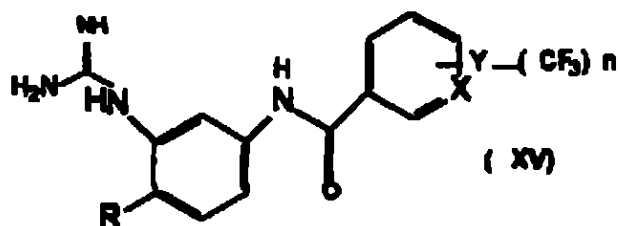
donde R y n tienen los significados dados anteriormente,

- (ii) reducir los compuestos novedosos resultantes de la fórmula (XIII) usando un agente reductor ácido-metal, a una temperatura en el rango de 0-5°C, para producir las novedosas amino trifluorometil aróil amidas intermedias de la fórmula (XIV)



donde R y n tienen los significados dados anteriormente,

- (iii) condensar los compuestos de la fórmula (XIV) con cianamida (CNNH_2), a una temperatura en el rango de 60 a 95°C en la presencia de un disolvente polar y un ácido inorgánico, para producir las novedosas sales intermedias de guanidino trifluorometil aróil amidas de fórmula (XV)

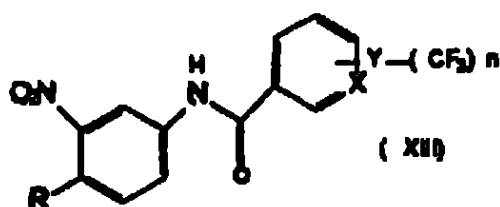


donde R y n tienen los significados dados anteriormente, y

- (iv) condensar los compuestos novedosos de la fórmula (XV) con un compuesto de fórmula (XVI) en la presencia de a base y a una temperatura en el rango de 30 a 40 °C para producir los compuestos novedosos de la fórmula general (I) donde R, n, X son como ya se definió y, si se desea, convertir los compuestos novedosos de la

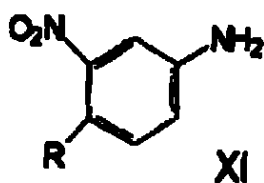
fórmula I en sales farmacéuticamente aceptables, por métodos convencionales

53. Un proceso para la preparación de nitro trifluorometil aroil amidas novedosas de la fórmula (XII)



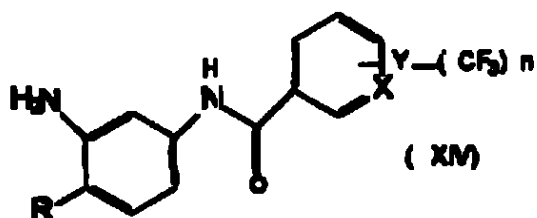
útiles como un intermedio para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula I, que comprende

condensar 4-metil-3-nitroanilina de la fórmula (XI)



en donde R representa hidrógeno o metilo con cloruros de trifluoro metil aroilo de la fórmula (XII), n representa 1 o 2, X representa N o H y Y representa 0 (cero), S, SO, SO₂, en la presencia de un disolvente cloro hidrocarburo y una base a una temperatura en el rango de 30 a 40 °C, para producir las novedosas nitro trifluorometil aroil amidas intermedias de la fórmula (XIII)

54. Un proceso para la preparación de novedosas amino trifluorometil aroil amidas de la fórmula (XIV)

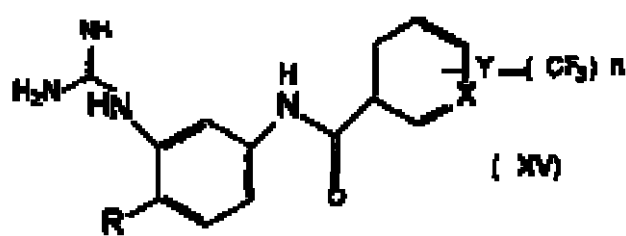


donde R, X, n y Y tienen los significados indicados anteriormente,

útiles para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula I, que comprende

reducir los compuestos novedosos de la fórmula (XIII) usando un agente reductor ácido-metal, a una temperatura en el rango de 0-5°C para producir los compuestos novedosos de la fórmula XIV

55. Un proceso para la preparación de sales novedosas de guanidino trifluorometil aróil amidas de fórmula (XV)

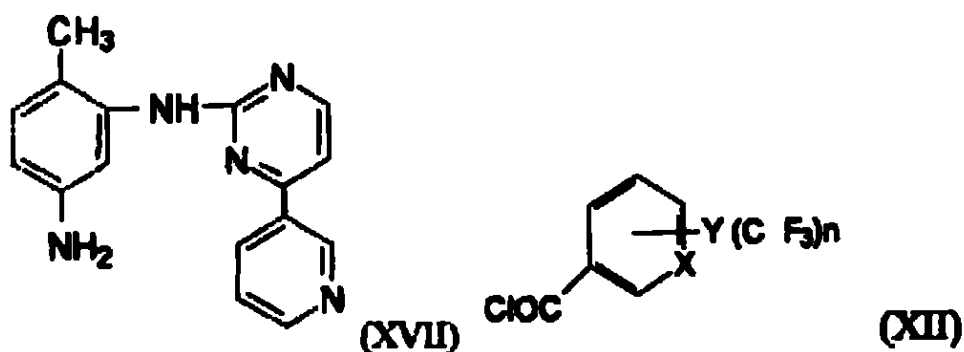


donde R y n tienen los significados indicados anteriormente, útiles como intermedios para la preparación de novedosos compuestos de la fórmula I que comprende condensar los compuestos de la fórmula (XIV) con cianamida (CNNH_2), a una temperatura en el rango de 60 a 95°C en la presencia de un disolvente polar y un ácido orgánico, para producir el intermedio novedoso de fórmula (XV)

56. Un proceso como se reivindica en las reivindicaciones 52 a 55 en donde el disolvente cloro hidrocarburo usado en Paso (i) se selecciona de cloroformo, cloruro de metileno o cloruro de etileno preferiblemente cloroformo

57. Un proceso como se reivindica en las reivindicaciones 52 a 56 en donde la base usada en Paso (i) se selecciona de trietilamina, diisopropilamina o diisopropilamina, preferiblemente trietilamina, y la temperatura puede estar preferiblemente en el rango de 30 a 40 °C

58. Un proceso como se reivindica en las reivindicaciones 52 a 57 en donde el agente reductor ácido-metal usado en Paso (ii) para reducir el novedoso compuesto de la fórmula - XII se selecciona de cloruro estannoso / hierro HCl concentrado / HCl concentrado, zinc-HCl concentrado, preferiblemente cloruro estannoso / HCl concentrado
59. Un proceso como se reivindica en las reivindicaciones 52 a 58 en donde el disolvente polar usado en Paso (iii) se selecciona de n-propanol, isopropanol, etanol, n-butanol o sus mezclas, preferiblemente n-butanol
60. Un proceso como se reivindica en las reivindicaciones 52 a 59 en donde la base, tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, se usa preferiblemente en Paso (IV) y la temperatura está en el rango de 90 a 95 ° C
61. Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula general I, como se define anteriormente, que comprende



condensar N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinamina de la fórmula (XVII) con cloruros de trifluoro metil aroilo de la formula (XII) para producir los compuestos novedosos de la fórmula general (I)

62. Composición farmacéutica novedosa que contiene los compuestos

de la fórmula I, como ya se definió, junto con vehículos farmacéuticamente aceptables, que son apropiados para administración tópica, entérica, por ejemplo oral o rectal, o parenteral

63. Composición farmacéutica novedosa como se reivindica en la reivindicación 62 en donde los vehículos farmacéuticamente aceptables se seleccionan de vehículos inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos.
64. Composición farmacéutica novedosa como se reivindica en las reivindicaciones 62 y 63 en donde, además, la composición contiene uno o más excipientes o coadyuvantes
65. Composición farmacéutica novedosa como se reivindica en las reivindicaciones 62 a 64 en donde la composición contiene diluyentes, tales como celulosa microcristalina, celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pre-gelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, de fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio tribásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos, cloruro de potasio, celulosa en polvo, cloruro de sodio, sorbitol y talco
66. Composición farmacéutica novedosa como se reivindica en las reivindicaciones 62 a 65 en donde la composición contiene aglutinantes tales como acacia, ácido alginico, carbómero, carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma de guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa,

polimetacrilatos, povidona (por ejemplo, Kollidon®, Plasdone®), almidón pre-gelatinizado, alginato de sodio y almidón

67. Composición farmacéutica novedosa como se reivindica en las reivindicaciones 62 a 66 en donde la composición contiene agentes saborizantes y resaltadores de sabor tales como maltol, vainilla, etil vainilla, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol, y ácido tartárico
68. Composición farmacéutica novedosa como se reivindica en las reivindicaciones 62 a 67 en donde la composición contiene colorantes farmacéuticamente aceptables
69. Intermedios novedosos de las fórmulas (XIII) a (XV), útiles para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula I, como se definen en la reivindicación 1, sustancialmente como se describe en esta solicitud con referencia a los Ejemplos 1, 3, 5, 7, 9 y 11
70. Un proceso para la preparación de intermedios novedosos de las fórmulas (XIII) a (XIV), útiles para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula I, como se define en la reivindicación 1, sustancialmente como se describe en esta solicitud con referencia a los Ejemplos 1, 3, 5, 7, 9 y 11
71. Compuestos novedosos de la fórmula I, ya definidos, sustancialmente como se describe en esta solicitud con referencia a los Ejemplos 1 a 13
72. Un proceso para la preparación de compuestos novedosos de la fórmula I, ya definidos, sustancialmente como se describe en esta



solicitud con referencia a los Ejemplos 1 a 13

73. Composición farmacéutica novedosa, sustancialmente como se describe en esta solicitud con referencia al Ejemplo 14

908NMBK

1/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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/191 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAPR [EASY mode] Version 3 50 (Build 0002 173)
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)	Patent Office (India) (RO/IN)
0-7	Applicant's or agent's file reference	908NMBK
1	Title of Invention	NOVEL PHENYLAMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES PROCESSES AND ITS PHARMACEUTICAL COMPOSITION
2	Applicant	
2-1	Is any person is	applicant only
2-2	Applicant for	all designated States except US
2-3	Name	NATCO PHARMA LIMITED
2-4	Address	"NATCO HOUSE" ROAD NO 2 BANJARA HILLS, 500033 HYDERABAD, ANDHRA PRADESH India
2-5	State of nationality	IN
2-7	State of residence	IN
2-8	Telephone No.	++91 40 23547532
2-9	Facsimile No.	++91 40 23548243
2-10	e-mail	patent@natcopharma.co.in
2-11	Applicant's registration No. with the Office	NIL

908868X

26

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II-1	Applicant and/or inventor	applicant and inventor all designated States KOSIPALLA, Amala kishan MATCO PHARMA LIMITED MATCO HOUSE, ROAD NO 2 BANYARA HILLS 500033 HYDERABAD India
II-11	This person is	
II-12	Applicant for	
II-14	Name (LAST First)	
II-15	Address	
II-16	State of nationality	IN
II-17	State of residence	IN
II-2	Applicant and/or inventor	applicant and inventor all designated States ADIBHATLA KALI SATTA Shujanga rao MATCO PHARMA LIMITED MATCO HOUSE, ROAD NO 2, BANYARA HILLS HYDERABAD, ANDHRA PRADESH 500033 HYDERABAD India
II-21	This person is	
II-22	Applicant for	
II-24	Name (LAST First)	
II-25	Address	
II-26	State of nationality	IN
II-27	State of residence	IN
II-211	Applicant's registration No. with the Office	nil
II-3	Applicant and/or inventor	applicant and inventor all designated States RACHAKONDA, Sreenivas MATCO HOUSE, ROAD NO 2 BANYARA HILLS, 500033 HYDERABAD India
II-31	This person is	
II-32	Applicant for	
II-34	Name (LAST First)	
II-35	Address	
II-36	State of nationality	IN
II-37	State of residence	IN

SUBMEXX

3/0

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IS-4	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
IS-4-1	This person is	all designated States
IS-4-2	Applicant for	PODYLI Khadgpathi
IS-4-3	Name (LAST First)	MATCO PHARMA LIMITED,
IS-4-5	Address	"MATCO HOUSE", ROAD NO.2, BANJARA HILLS, 500033 HYDERABAD, ANDHRA PRADESH India
IS-4-6	State of nationality	IN
IS-4-7	State of residence	IN
IS-5	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
IS-5-1	This person is	all designated States
IS-5-2	Applicant for	VENKAIAN CHOWDARY, Namapanani
IS-5-3	Name (LAST First)	MATCO PHARMA LIMITED,
IS-5-5	Address	"MATCO HOUSE", ROAD NO.2, BANJARA HILLS, 500033 HYDERABAD ANDHRA PRADESH India
IS-5-6	State of nationality	IN
IS-5-7	State of residence	IN
IS-5-1	Applicant's registration No. with the Office	Nil
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence No agent or common representative has been appointed; the following special address should be used as:	address for correspondence
IV-1-1	Name	DR P KHADGAPATHI
IV-1-2	Address	MATCO PHARMA LIMITED "MATCO HOUSE", ROAD NO.2, BANJARA HILLS, 500033 HYDERABAD ANDHRA PRADESH India
IV-1-3	Telephone No.	++91 40 23547532
IV-1-4	Facsimile No.	++91 40 23548243
IV-1-5	e-mail	patent@matcopharma.co.in
V	REMARKS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.8(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 national and regional patents.	

Mark. 109

COMM20K

4/6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

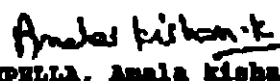
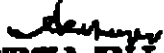
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	09 September 2004 (09 09 2004)	
VI-2-2	Number	908/CHE/2004	
VI-2-3	Country	CH	
VI-2	Priority document request	VI-1	
	The receiving Office is requested to prepare and forward to the International Bureau a certified copy of the said application(s) identified above as prior(s)		
VI-1	International Receiving Authority (Name)	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VI-1	Declaration	Number of declarations	
VI-1-1	Declaration as to the novelty of the invention	-	
VI-1-2	Declaration as to the applicability of the invention, as of the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VI-1-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as of the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VI-1-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VI-1-5	Declaration as to non-subject-matter of the invention, in light of novelty	-	
IX	Check the	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Pages 1 (including declaration sheet)	5	/
IX-2	Description	46	-
IX-3	Claims	11	-
IX-4	Abstract	1	/
IX-5	Drawings	6	-
IX-7	TOTAL	70	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee certificate sheet	/	-
IX-17	PCT-BAFII physical media	-	/
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	STX	
IX-20	Language of filing of the international application	English	

908862K

5/8

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1.1	Name	WATCO PHARMA LIMITED
X-1.2	Name of signatory	DR P KHADGAPATHI
X-1.3	Capacity	DIRECTOR & MKDC VICE PRESIDENT (TECHNICAL)
X-2	Signature of applicant, agent or common representative	
X-2.1	Name (LAST First)	KOPPELLA, Anala Kishan
X-2.2	Name of signatory	
X-2.3	Capacity	
X-3	Signature of applicant, agent or common representative	
X-3.1	Name (LAST First)	ADINATHIA KALI SATYA, Bhujanga rao
X-3.2	Name of signatory	
X-3.3	Capacity	
X-4	Signature of applicant, agent or common representative	
X-4.1	Name (LAST First)	RACHAKONDA, Sreenivas
X-4.2	Name of signatory	
X-4.3	Capacity	
X-5	Signature of applicant, agent or common representative	
X-5.1	Name (LAST First)	PODILI Khadgapathi
X-5.2	Name of signatory	
X-5.3	Capacity	
X-6	Signature of applicant, agent or common representative	
X-6.1	Name (LAST First)	VENKATESH CHOWDARY, Nannapaneni
X-6.2	Name of signatory	
X-6.3	Capacity	

FORMER

5/0

PCT REQUEST

Original (for TRANSMISSION)

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 finally received papers or drawings complying the purported international application	
10-4	Date of finally receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/ST
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the search copy by the International Bureau	
------	--	--

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
16 March 2006 (16.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/027795 A1

(51) International Patent Classification
C07D 401/04
A61K 31/506, A61P 35/02, C07C 233/66, 333/80,
C07D 213/02

(21) International Application Number
PCT/IN2005/000243

(22) International Filing Date 19 July 2005 (19.07.2005)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
IN/C/2004/0001 9 September 2004 (09.09.2004) IN

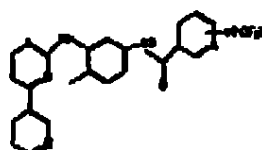
(71) Applicants and
(72) Inventors KOMPALLA, Anand Babu (IN/IN); Natco
Pharma Limited, Natco House, Road N° 2, Banjara Hills,
Hyderabad 500033 (IN); ADIBHATTI, KALI SATYA,
Bhujanga Rao (IN/IN) Natco Pharma Limited, Natco
House Road N° 2, Banjara Hills, Hyderabad, Andhra
Pradesh (IN); RACHAKONDA, Sreenivas (IN/IN)
Natco House, Road N° 2, Banjara Hills, Hyderabad
500033 (IN); PODDILI, Khodgapanthi (IN/IN); Natco
Pharma Limited, "Natco House", Road N° 2, Banjara
Hills, Hyderabad, Andhra Pradesh 500033 (IN); VENKA-
IAH CHOWDARY, Nannapaneni (IN/IN); Natco
Pharma Limited, "Natco House" Road N° 2, Banjara
Hills, Hyderabad, Andhra Pradesh 500033 (IN).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BK, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, GU, IL, IN, IQ, JP, KE, KG,
KH, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL,

[Continued on next page]

(54) Title NOVEL PHENYLAMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF BCR-ABL KINASE

Sample	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
1a	0.15	1.35
1b	10.5	1.5
1c	15.5	1.5
1d	20.5	20.5
1e	11.5	11.5
1f	20.5	21.5
1g	1.5	10.5
2a	1.5	1.5
2b	10.5	10.5
2c	20.5	20.5
2d	1.5	21.5
2e	10.5	10.5
2f	21.5	21.5
3a	1.5	1.5
3b	20.5	1.5
3c	20.5	0.5
3d	10.5	11.5
3e	21.5	11.5
3f	20.5	11.5



(7)

(57) Abstract: The present invention relates to novel intermediates useful for the preparation of novel phenylaminopyrimidine derivatives, novel phenylaminopyrimidine derivatives. Pharmaceutical compositions containing the novel phenylaminopyrimidine derivatives and processes for their preparation. The invention particularly relates to novel Phenyl pyrimidine amine derivatives of the general formula (I). The novel compounds of the formula 1 can be used in the therapy of Chronic Myeloid Leukemia (CML). Since the IC₅₀ 191 values of these molecules are in the range 0.1 to 10.0 nM, these novel compounds are potentially useful for the treatment of CML.

$$IC_{50} = \left[\frac{1}{\frac{1}{IC_{50}} - \frac{1}{IC_{50}^{(1)}}} \right]$$
$$IC_{50} = \left[\frac{1}{\frac{1}{IC_{50}} - \frac{1}{IC_{50}^{(2)}}} \right]$$

WO 2006/027795 A1

WO 2006/027795 A1



SM SY, TJ, TM, TV, TW, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

RO, SH, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NG, SN, TD, TG).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, CH,
CM, 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, IT*, LV, MC, NL, PL, PT,

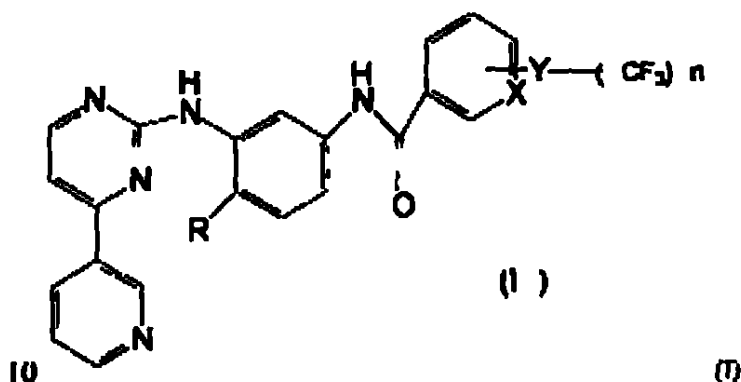
Published

- with international search report
- with amended claims and statement

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.

NOVEL PHENYLAMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF BCR-ABL KINASE

The present invention relates to novel intermediates useful for the preparation of novel phenylaminopyrimidine derivatives, pharmaceutical composition containing the novel phenylaminopyrimidine derivatives and processes for their preparation. The invention particularly relates to novel Phenyl pyrimidine amine derivatives of the general formula I given below



In the formula the symbols have the following meanings

Series A	Series B
X = CH	Y = N
n = 1, 2	n = 1
R = H, Me	R = H, Me
Y = O(zero), S, SO,	Y = O(zero), S,
SO ₂	SO, SO ₂

15

The invention also provides the pharmaceutically acceptable salts of the formula I as defined above. Further, the present invention also provides a process for the preparation of the above said novel compounds and the pharmaceutically acceptable salts thereof. The invention also provides a pharmaceutical composition containing the novel compounds of the general formula I along with usually employed pharmaceutically acceptable excipients and a process for its preparation.

20

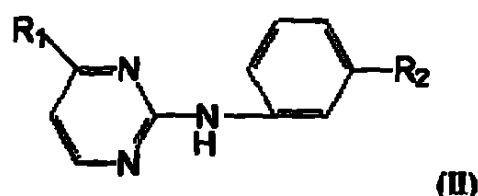
The novel compounds of the formula I can be used in the therapy of Chronic Myeloid Leukemia (CML). Since the IC_{50} values of these molecules are in the range 0.1 to 100 nm, these novel compounds are potentially useful for the treatment of CML.

5

Background of the invention

Phenyl pyrimidine amine derivatives are known from the patents WO 9509851, WO 9509853, 10EP0588762, WO 9509847, WO 9903854, and EP-B-0-564 409 as effective compounds for treatment of tumors.

For example in WO 9509851 compounds of the general formula II are disclosed



15

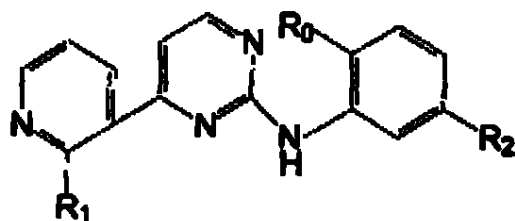
wherein

R1 is a substituted cyclic radical, the cyclic radical being bonded to a ring carbon atom in each case and being selected from phenyl, pyridyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl and imidazolyl, and the substituents of the above-mentioned 20cyclic radical being selected from one or more of the groups halogen, cyano, carbamoyl $-C(=O)-OR3$, $-C(=O)-R4$, $-SO2-N(R5)$, $-N(R7)-R8$, $-OR9$ and fluorine substituted lower alkyl,

wherein R3, R4, R5, R6, R7, R8 and R9 are each independently of the others hydrogen or lower alkyl that is unsubstituted or substituted by mono- or di-lower 25alkylamino, and

R2 is selected from halogen, cyano, carbamoyl, $-C(=O)-OR10$, $-C(=O)-R11$, $-SO2-N(R12)-R13$, $-N(R14)-R15$, $-OR16$ and fluorine-substituted lower alkyl, wherein R10, R11, R12, R13, R14, R15 and R16 are each independently of the others hydrogen or lower alkyl that is unsubstituted or substituted by mono- or di-lower alkylamino, or a 30salt of such a compound having at least one salt-forming group

In WO 9509853, N-phenyl-2-pyrimidineamine derivative compounds of the general formula III are disclosed



5 An N-phenyl-2-pyrimidineamine derivative of formula III wherein R₀ is hydrogen, halogen, lower alkoxy or lower alkyl,

R₁ is

- a) N-(amino-lower alkyl)-carbamoyl,
- b) N-(hydroxy-lower alkyl)-carbamoyl,

10c) hydrazino,

- d) cyclohexyl-amino that is unsubstituted or substituted by amino,
- e) piperazinyl that is unsubstituted or substituted by amino-lower alkyl,
- f) morpholinyl, or
- g) lower alkylamino that is substituted by morpholinyl, hydroxy-lower alkylamino,

15 Scyano, imidazolyl, guanidyl, amino, lower alkanoylamino, lower alkylamino-carbonylamino, amidino, di-lower alkylamino-cyclohexyl, carboxy, lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl, N-hydroxy-carbamoyl, hydroxy, lower alkoxy, dihydroxyphosphoryloxy, piperazinyl, lower alkanoyl-piperazinyl, formylpiperazinyl, prolylamido or by a radical of the formula H₂ N-C₁₁(R)-C₂₀(=O)-NH- wherein R is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, benzyl, hydroxymethyl, 1-hydroxy-ethyl, mercaptomethyl, 2-methylthio-ethyl, indol-3-yl-methyl, phenyl-methyl, 4-hydroxy-phenyl-methyl, carbamoyl-methyl, 2-carbamoyl-ethyl, carboxy-methyl, 2-carboxy-ethyl, 4-amino-butyl, 3-guanidyl-propyl or R is 1H-imidazol-4-yl-methyl, and

R₂ is C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, chlorine, bromine, iodine, trifluoromethyl, hydroxy, phenyl, ammo, mono(C₁-C₃ alkyl)amino, di(C₁-C₃ alkyl)amino, C₂-C₄ alkanoyl, propen-yloxy, carboxy carboxy-methoxy, ethoxycarbonyl-methoxy, sulfamamido, N,N-di-(C₁-C₃ alkyl)sulfamamido, N-methyl-piperazinyl, 30 piperidinyl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-tiazol-1-yl, 1H-benzimidazol-2-yl, 1-naphthyl,

cyclopentyl, 3,4-dimethyl-benzyl or a radical of one of the formulae
 $-CO_2R_3$, $-NH-C(=O)-R_3$, $-N(R_3)-C(=O)-R_4$, $-O-(CH_2)_n-N(R_3)-R_4$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_n-R_4$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_n-N(R_3)-R_4$, $-CH(CH_3)-NH-CHO$, $-C(CH_3)=N-OH$, $-C(CH_3)=N-O-CH_3$, $-CH(CH_3)-NH_2$, $-NH-SO_2-C(=O)-N(R_3)-R_4$, wherein R_3 and R_4 are each independently of the other C1-C3 alkyl, R_4 is hydroxy, amino or imidazolyl, X is oxygen or sulfur, m is 1, 2 or 3, n is 2 or 3, R_5 is hydrogen, C1-C3 alkyl, C1-C3 alkoxy, chlorine, bromine, iodine or trifluoromethyl, R_6 is 1H-imidazol-1-yl or morpholinyl and R_7 is C1-C3 alkyl or is phenyl that is unsubstituted or mono-substituted by C1-C3 alkyl, halogen or by trifluoromethyl, or a salt thereof. An N-phenyl-2-pyrimidineamine derivative of formula III wherein R_0 is hydrogen, halogen, lower alkoxy or lower alkyl, R_1 is

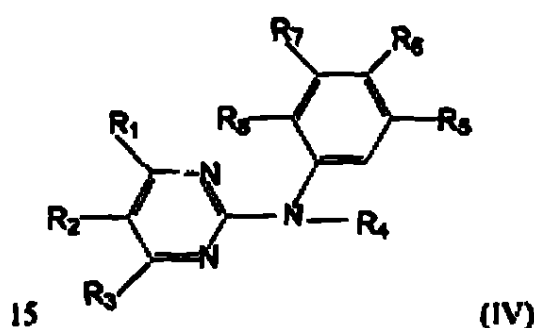
- a) N-(amino-lower alkyl)-carbamoyl,
- b) N-(hydroxy-lower alkyl)-carbamoyl,
- c) hydrazino,
- d) cyclohexyl-amino that is unsubstituted or substituted by amino,
- e) piperazinyl that is unsubstituted or substituted by amino-lower alkyl,
- f) morpholinyl, or
- g) lower alkylamino that is substituted by morpholinyl, hydroxy-lower alkylamino, cyano, imidazolyl, guanidyl, amino, lower alkanoylamino, lower alkylamino-carbonylamino, amidino, di-lower alkylamino-cyclohexyl, carboxy, lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl, N-hydroxy-carbamoyl, hydroxy, lower alkoxy, dihydroxyphosphoryloxy, piperazinyl, lower alkanoyl-piperazinyl, formylpiperazinyl, propylamido or by a radical of the formula $H_2N-CH(R)-C(=O)-NH-$ wherein R is hydrogen, C1-C4 alkyl, benzyl, hydroxymethyl, 1-hydroxy-ethyl, mercaptomethyl, 2-methylthio-ethyl, indol-3-yl-methyl, phenyl-methyl, 4-hydroxy-phenyl-methyl, carbamoyl-methyl, 2-carbamoyl-ethyl, carboxy-methyl, 2-carboxy-ethyl, 4-amino-butyl, 3-guanidyl-propyl or R is 1H-imidazol-4-yl-methyl, and

R_2 is C1-C6 alkyl, C1-C3 alkoxy, chlorine, bromine, iodine, trifluoromethyl, hydroxy, phenyl, amino, mono(C1-C3 alkyl)amino, di(C1-C3 alkyl)amino, C2-C4 alkanoyl, propen-yloxy, carboxy, carboxy-methoxy, ethoxycarbonyl-methoxy, sulfamido, N,N-di-(C1-C3 alkyl)sulfamido, N-methyl-piperazinyl, piperidinyl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-benzimidazol-2-yl, 1-naphthyl,

cyclopentyl, 3,4-dimethyl-benzyl or a radical of one of the formulae.

$-\text{CO}_2\text{R}_3$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_3$, $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{C}(-\text{O})-\text{R}_4$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_3)-\text{R}_4$, $-\text{C}(-\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_4$, $-\text{C}(-\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_3)-\text{R}_4$, $-\text{CH}(\text{C}_1\text{H}_3)-\text{NH}-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_3)-\text{R}_4$, wherein R_3 and R_4 are each independently of the other C1 -C3 alkyl, R_4 is hydroxy, amino or imidazolyl, X is oxygen or sulfur, m is 1, 2 or 3, n is 2 or 3, R_5 is hydrogen, C1 -C3 alkyl, C1 -C3 alkoxy, chlorine, bromine, iodine or trifluoromethyl, R_6 is 1H-imidazol-1-yl or morpholinyl and R_7 is C1 -C3 alkyl or is 10phenyl that is unsubstituted or mono-substituted by C1 -C3 alkyl, halogen or by trifluoromethyl, or a salt thereof

EP0588762 *idem*, US 5,516,775 compounds of the general formula IV are disclosed



wherein R_1 is hydrogen or C1 -C3 alkyl, R_2 is hydrogen or C1 -C3 alkyl, R_3 is 2-pyridyl, 3-pyridyl,

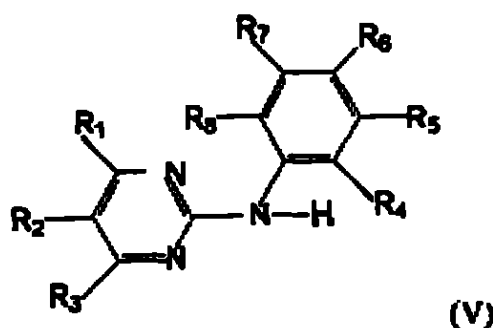
204-pyridyl, 2-methyl-3-pyridyl, 4-methyl-3-pyridyl, 2-furyl, 5-methyl-2-furyl, 2,5-dimethyl-3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 5-methyl-2-thienyl, 2-phenothiazinyl, 4-pyrazinyl, 2-benzofuryl, N-oxido-2-pyridyl, N-oxido-3-pyridyl, N-oxido-4-pyridyl, 1H-indol-2-yl, 1H-indol-3-yl, 1-methyl-1H-pyrrol-2-yl, 4-quinoliny, 1-methyl-pyridinium-4-ylodide, dimethylaminophenyl or N-acetyl-N-methylaminophenyl, R_4 25is hydrogen, C1 -C3 alkyl, $-\text{CO}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$ or N,N-dimethylaminoethyl, at least one of R_5 , R_6 , R_7 and R_8 is C1 -C6 alkyl, C1 -C3 alkoxy, chloro, bromo, iodo, trifluoromethyl, hydroxy, phenyl, amino, mono-(C1 -C3 -alkyl)amino, di(C1 -C3 alkyl)amino, C2 -C4 alkanoyl, propenyloxy, carboxy, carboxymethoxy, ethoxycarbonylmethoxy, sulfamamido, N,N-di(C1 -C3 alkyl)sulfanilamido, N-

methyloperazinyl, piperidinyl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-triazol-1-yl, 1H-benzimidazol-2-yl, 1-naphthyl, cyclopentyl, 3,4-dimethylbenzyl or a radical of one of the formulae
 $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$,
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R})-\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R})-\text{R}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-\text{CHO}$,
 $5-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OH}$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{NH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R})-\text{R}$,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{10}$, $-\text{X}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{10}$ or wherein R is C1-C3 alkyl, X is oxygen or sulfur, m is 1, 2 or 3,

n is 2 or 3, R₉ is hydrogen, C1-C3 alkyl, C1-C3 alkoxy, chloro, bromo, iodo or trifluoromethyl, R₁₀ is 1H-imidazol-1-yl or morpholinyl, and R₁₁ is C1-C3 alkyl or unsubstituted phenyl or phenyl which is monosubstituted by C1-C3 alkyl, halogen or trifluoromethyl, and the other substituents R₅, R₆, R₇ and R₈ are hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

In EP 0564 409 compounds of the general formula V are disclosed

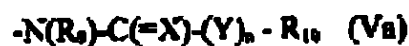
15



Wherein

R₁ is pyrazinyl, 1-methyl-1H-pyrrolyl, amino- or amino-lower alkyl-substituted phenyl wherein the amino group in each case is free, alkylated or acylated, 1H-indolyl or 1H-imidazolyl bonded at a five-membered ring carbon atom, or unsubstituted or lower alkyl-substituted pyridyl bonded at a ring carbon atom and unsubstituted or substituted at the nitrogen atom by oxygen,

R₂, R₃ are each independently of the other hydrogen or lower alkyl, one or two of the radicals R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each nitro, fluoro-substituted lower alkoxy or a radical of the formula (Va)



Wherein

R_4 is hydrogen or lower alkyl

X is oxo, thio, imino, N-lower alkyl-imino, hydroximino or O-lower alkyl-hydroximino,

Y is oxygen or the group NH,

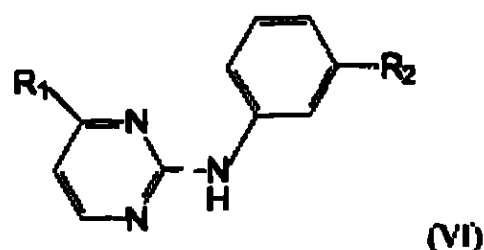
SN is 0 or 1 and

R_{10} is an aliphatic radical having atleast 5 carbon atoms, or an aromatic, aromatic-aliphatic, cycloaliphatic, cycloaliphatic-aliphatic, heterocyclic or heterocyclicaliphatic radical,

And the remaining radicals R_4 , R_5 , R_6 , R_7 and R_8 are each independently of the others hydrogen, lower alkyl that is unsubstituted or substituted by free or alkylated amino, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl or by morpholinyl, or lower alkanoyl, trifluoromethyl, free, etherified or esterified hydroxyl, free, alkylated or acylated amino or free or esterified carboxy, or a salt of such a compound having atleast one salt-forming group.

15

In WO 9509847, N-phenyl-2-pyrimidineamine derivative of the general formula VI are disclosed



20

wherein

R_1 is naphthyl, fluorenyl, anthracenyl or a substituted cyclic radical, the cyclic radical being bonded to a ring carbon atom in each case and being selected from phenyl, pyridyl, 1H-indolyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl and imidazolyl, and the substituents of the above-mentioned phenyl radical being selected from hydroxy, halogen, nitro, cyano, unsubstituted or halogen-substituted lower alkoxy, from a radical of formula VIa



30 wherein m is 0 or 1 and

R_3 is hydrogen, benzyl, lower alkyl or amino-lower alkyl wherein the amino group

is free, lower alkylated or lower alkanoylated, from a radical of formula in $-C(=O)-N(R_4)R_5$ (VIb) wherein

R_4 and R_5 are each independently of the other hydrogen or unsubstituted or amino- or hydroxy-substituted lower alkyl, from a radical of formula VIc

5- $S(=O)_2-N(R_6)R_7$ (VIc) wherein

R_6 and R_7 are each independently of the other hydrogen, lower alkyl or amino-lower alkyl, or wherein

R_6 and R_7 together form the bivalent radical $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$, and from radical of formula VId

10- $N(R_8)R_9$ (VId) wherein

R_8 and R_9 are each independently of the other lower alkyl, or wherein

R_8 is hydrogen and R_9 is amino or amino-cyclohexyl or is lower alkyl that is substituted by imidazolyl, guanidyl, lower alkylamino-carbonylamino, amidino, di-loweralkylamino-cyclohexyl, piperazinyl, carboxy, lower alkoxy-carbonyl,

15-carbamoyl, N-hydroxy-carbamoyl, hydroxy, lower alkoxy, dihydroxyphosphoryloxy or by formylpiperazinyl and the substituents of the other above-mentioned cyclic radicals being selected from hydroxy, halogen, cyano, amino-lower alkyl, unsubstituted or halogen-substituted lower alkoxy, phthalimido-substituted lower alkyl, from a radical of the above-mentioned formulae VIa, m or VIc and from a

20radical of formula VII

$-N(R_{10})R_{11}$ (VII)

wherein R_{10} and R_{11} are each independently of the other hydrogen or lower alkyl, or wherein R_{10} is hydrogen and

R_{11} is amino or amino-cyclohexyl, or is lower alkyl substituted by amino, low or

25alkylamino, di-lower alkylamino, lower alkanoylamino, imidazolyl, guanidyl, lower alkylamino-carbonylamino, amidino, di-lower alkylamino-cyclohexyl, piperazinyl, formylpiperazinyl, carboxy, lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl, N-hydroxy-carbamoyl, hydroxy, lower alkoxy, dihydroxyphosphoryloxy or by glycidamido, and

R_2 is nitro, fluoro-substituted lower alkoxy or a radical of formula VIII

30- $N(R_{12})-C(=X)-(Y)_n-R_{13}$ (VIII)

wherein

R_{12} is hydrogen or lower alkyl,

X is oxo, thio, imino, N-lower alkyl-imino, hydroxylamino or O-lower alkyl-

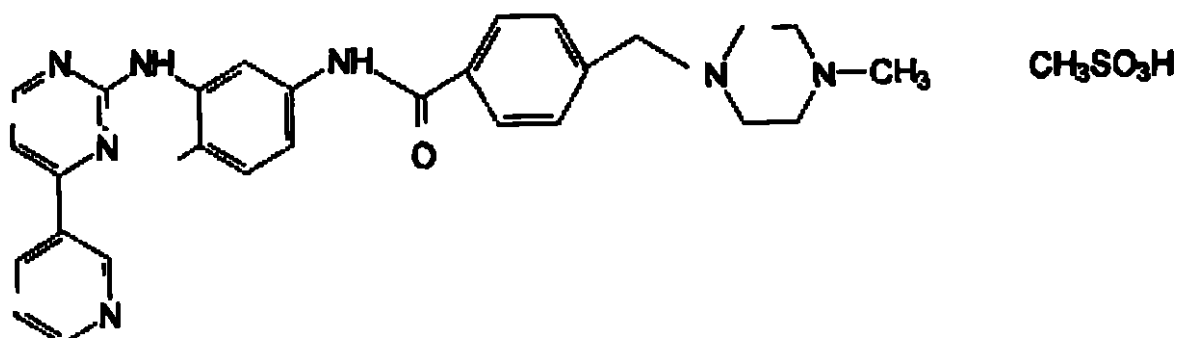
35hydroxylamino,

Y is oxygen or the group NH, n is 0 or 1, and

R13 is an aliphatic radical having at least 5 carbon atoms, or an aromatic, aromaticaliphatic, cycloaliphatic, cycloaliphatic-aliphatic, heterocyclic or heterocyclic-aliphatic radical, or a salt of such a compound having at least one salt-forming group

Furthermore EP0564409 discloses the use of said compounds in the treatment of atherosclerosis. The patent WO9903854 describes the use of pyridyl pyrimidine amino derivatives, especially of Gleevec™ the Novartis compound CGP57148 of the formula IX, as tyrosine kinase inhibitors in cancer treatment. The IC₅₀ value reported for Gleevec™ is 38 nano molar (nm).

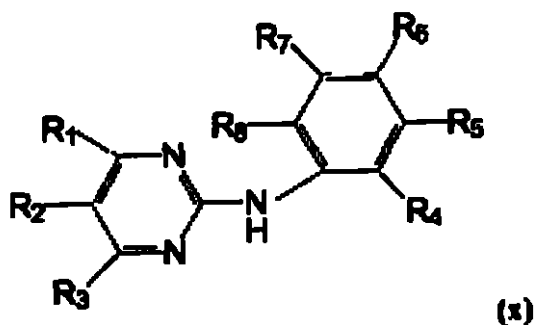
15



IX

In the recent patent WO 0222597 dated 11 09 2001 of Novartis, compounds of the formula (X) have been disclosed wherein

20



R₁ is pyrazinyl, 1-methyl-1H-pyrrolyl, amino- or amino-lower alkyl-substituted phenyl, wherein the amino group in each case is free, alkylated oracylated, 1H-indolyl or 1H-imidazolyl bonded at a five-membered ring carbon atom, or unsubstituted or lower alkylsubstituted pyridyl bonded at a ring carbon atom and unsubstituted or substituted at the nitrogen atom by oxygen, R₂ and R₃ are each independently of the other hydrogen or lower alkyl, one of the radicals R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ is a radical of formula I: $-N(R_9)-(X)-(Y)_n-R_{10}$ wherein R₉ is hydrogen or lower alkyl, 10X is oxo, thio, imino, N-lower alkyl-imino, hydroximino or O-lower alkyl-hydroximino, Y is oxygen or the group NH, n is 0 or 1 and R₁₀ is phenyl which is a) substituted by a radical selected from the group consisting of amino, mono- or di-lower alkylamin, lower alkanoylamino, formyl, lower alkoxycarbonyl, and lower alkyl which is substituted by amino, mono- or di-lower alkylamin or lower alkanoylamino, or b) substituted by an unsubstituted or substituted radical selected from the group consisting of benzylamino, benzoylamino, pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, piperazinyl-carbonyl, morpholinyl, and lower alkyl substituted by benzylamino, benzoylamino, pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl or morpholinyl, the substituents of said substituted radical being selected from the group consisting of cyano, lower alkyl, hydroxy- or amino-substituted lower alkyl, trifluoromethyl, hydroxy, lower alkoxy, lower alkanoyloxy, amino, mono- or di-lower alkylamin, lower alkanoylamino, benzoylamino, carboxy, lower alkoxycarbonyl and halogen, and c) optionally further substituted by one or more radicals selected from the group consisting of cyano, lower alkyl, hydroxy- or amino-substituted lower alkyl, trifluoromethyl, hydroxy, lower alkoxy, lower alkanoyloxy, amino, mono- or di-lower alkylamin, lower alkanoylamino, benzoylamino, carboxy, lower alkoxycarbonyl and halogen, with the proviso that R₁₀ is not (4-methyl-piperazinyl)-methylphenyl, and the remaining radicals R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently of the others hydrogen, lower alkyl that is unsubstituted or substituted by free or alkylated amino, piperazinyl, piperidyl, pyrrolidinyl or morpholinyl, lower alkanol, trifluoromethyl, free, etherified or esterified hydroxy, free, alkylated oracylated amino, or free or esterified carboxy, or a salt of such a compound having at least one salt-forming group

It is very well known that phenyl amino pyrido pyrimidines falling under the above mentioned categories are found to be very useful for the treatment of Bcr-abl positive cancer and tumor diseases, such as leukemias [especially Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Acute Lymphoblastic Leukemia, where especially apoptotic mechanisms of action are found] Consequently interest and attention are being given for developing more new molecules falling within above mentioned categories of compounds.

10 With the above objectives in view we continued our R & D in the above mentioned directions and have filed applications for patents both for new molecules as well as for the improved processes for the preparation of such molecules
Therefore, the main objective of the present invention is to provide novel phenyl amino pyrido pyrimidines of general formula (I) defined above and their
15 pharmaceutically acceptable salts

Another objective of the present invention is to provide novel phenyl amino pyrido pyrimidines of general formula (I) defined above and their pharmaceutically acceptable salts which have IC₅₀ values in the range 0.1 to 10.0 nm

20

Yet another objective of the present invention is to provide novel phenyl amino pyrido pyrimidines of general formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts which are useful for the treatment of CML

25 Still another objective of the present invention is to provide a process for the preparation of novel phenyl amino pyrido pyrimidines of general formula (I) defined above and their pharmaceutically acceptable salts

Further objective of the present invention is to provide a pharmaceutical
30 composition containing the novel phenyl amino pyrido pyrimidines of general formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts useful for the treatment of CML

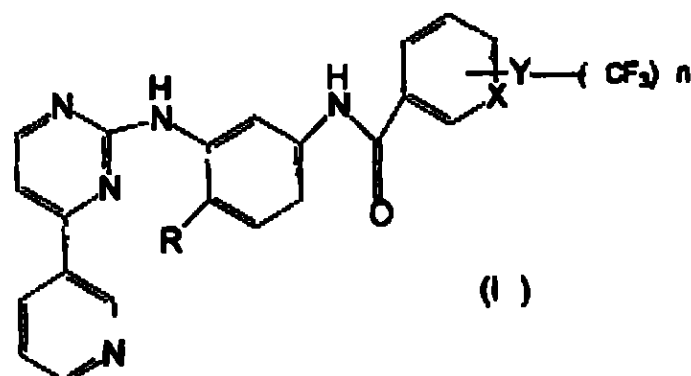
Still another objective of the present invention is to provide a process for the preparation of pharmaceutical composition containing novel phenyl amino pyrido pyrimidines of general formula (I) defined above and their pharmaceutically acceptable salts

5

Still another objective of the present invention is to provide novel intermediates useful for the preparation of novel compounds of the formula I defined above

Yet another objective of the present invention is to provide processes for the preparation of novel intermediates useful for the preparation of novel compounds of the formula I defined above

Accordingly, the present invention provides phenyl amino pyrido pyrimidines of general formula (I)



(I)

Wherein the symbols have the following meanings

Series A	Series B
X = CH	X = N
n = 1, 2	n = 1
R = H, Me	R = H, Me
Y = 0(zero), S, SO, SO ₂	Y = 0(zero), S, SO, SO ₂

20

and the pharmaceutically acceptable salts thereof

The trifluoro methyl group in the above compounds is preferably bonded to the phenyl/pyridinyl at position 3 (when $n = 1$) and when two such groups are present, they are preferably bonded at positions 3,5 (when $n = 2$)

55 Special preference is given to compounds of the general formula (I) wherein R represents methyl group and the trifluoromethyl group is present in position 3 of the phenyl/pyridinyl ring ($n=1$, Series-A, Series-B) and when two such groups are present, bonding at position 3,5- is preferred ($n=2$, Series-A)

Very special preference is given to compound(s) of general formula (I) where in R
10 represents a methyl group and the trifluoromethyl group is present in position 3 and position 3,5-of the phenyl ring ($n = 1$ and 2, Series-A)

The above mentioned compounds are new as they have not been reported in the literature

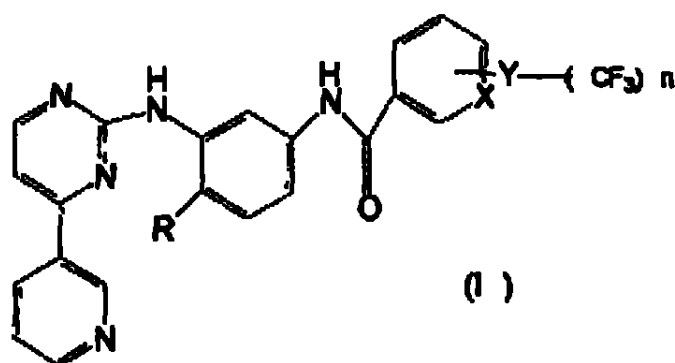
15

The compounds of the formula (I) form pharmaceutically acceptable salts For example salts are formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, (or) with suitable organic carboxylic (or) sulfonic acids for example aliphatic mono-(or) dicarboxylic acids, such as trifluoro acetic acid acetic
20 acid, propionic acid, glycolic acid, succinic acid, maleic acid, fumaric acid, hydroxymaleic acid, malic acid, tartaric acid citric acid (or) oxalic acid (or) amino acids such as arginine (or) lysine, aromatic carboxylic acids, such as benzoic acid, 2-phenoxy benzoic acid, 2-acetoxy benzoic acid, salicylic acid aromatic aliphatic carboxylic acids, such as nicotinic acid aliphatic sulfonic acids, such as methane
25 sulfonic acid and aromatic sulfonic acids like for example benzene and 4-toluene sulfonic acids.

However, only pharmaceutically acceptable non toxic salts are used for the therapeutic purposes, and those salts are therefore preferred

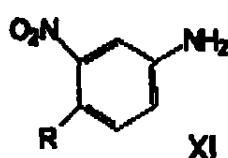
30

According to another embodiment of the invention there is provided a process for the preparation of novel phenyl amino pyrido pyrimidines of the formula I ,



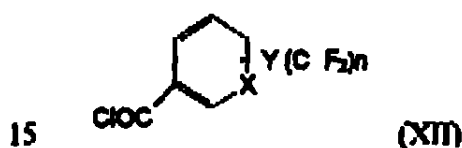
where the symbols have the meanings given below and their pharmaceutically acceptable acid addition salts which comprises

5 (i) condensing 4-methyl-3-nitroaniline of the formula (XI)



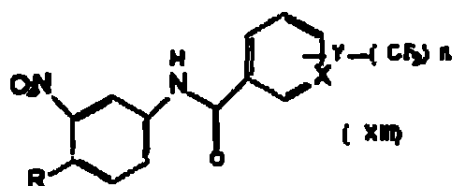
10

wherein R represents hydrogen or methyl with trifluoromethyl aryl chlorides of the formula (XII),



15

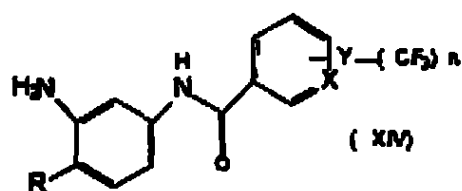
n represents 1 or 2 and x represents N or H in the presence of chloro hydrocarbon solvent and a base at a temperature in the range of 30 to 40 Deg C to yield the
20 novel intermediate nitro trifluoromethyl aryl amides of the formula (XIII)



25

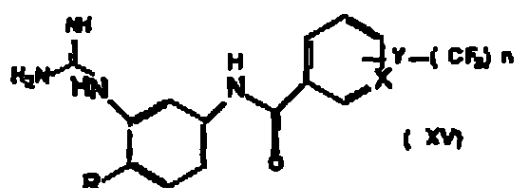
where R and n have the meanings given above

- (ii) Reducing the resulting novel compounds of the formula (XIII) using a metal - acid reducing agent at a temperature in the range of 0-5°C to yield the novel intermediate amino trifluoromethyl aryl amides of the formula (XIV)



where R & n have the meanings given above

- (iii) condensing the compounds of the formula (XIV) with cyanamide (CNNH₂) at a temperature in the range of 60 to 95°C in the presence of polar solvent and an inorganic acid to yield the novel intermediate salts of guanidino trifluoromethyl aryl amides of formula (XV)



where R and n have the meanings given above and

- (iv) condensing the novel compounds of the formula (XV) with a compound of formula (XVI) in the presence of a base and at a temperature in the range of 30 to 40 Deg C to yield the novel compounds of general formula (I) where R, n, X are as defined above and if desired converting the novel compounds of the formula I into pharmaceutically acceptable salts by conventional methods

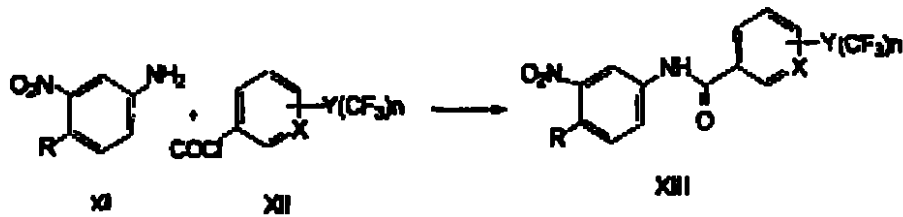
The above defined process is shown in the Scheme I given below

5

10

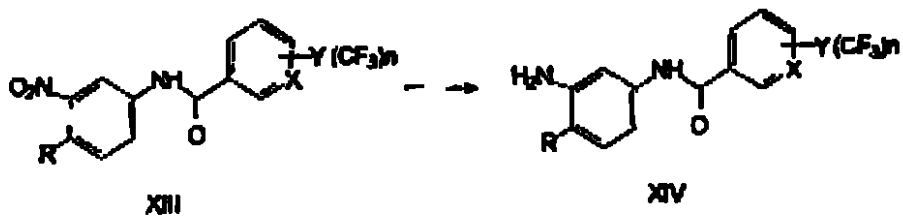
Scheme I.

Step-i



15

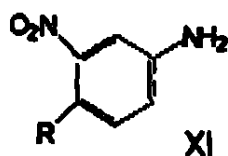
Step-ii



20

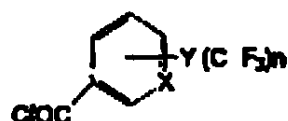
25

Step-iii.



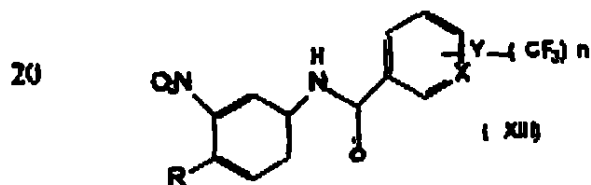
5

wherein R represents hydrogen or methyl with trifluoro methyl aryl chlorides of the formula (XII), (XII)



10

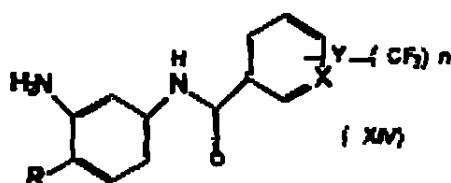
15 wherein n represents 1 or 2 and x represents N or H in the presence of chloro hydrocarbon solvent and a base at a temperature in the range of 30 to 40 Deg C to yield the novel intermediate nitro (trifluoromethyl) aryl amides of the formula (XIII)



20

25 According to another embodiment of the invention there is provided a process for the preparation of novel amino trifluoromethyl aryl amides of the formula (XIV)

10



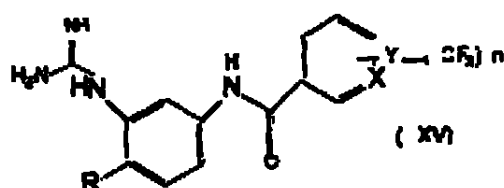
5

where R & n have the meanings given above

useful for the preparation of novel compounds of the formula I which comprises

- 10 reducing the r novel compounds of the formula (XIII) using a metal - acid reducing agent at a temperature in the range of 0-5°C to yield the novel compounds of the formula XIV

- 15 According to another embodiment of the invention there is provided a process for the preparation of novel salts of guanidino trifluoromethyl aryl amides of formula (XV)



20

- where R and n have the meanings given above , useful as an intermediate for the preparation of new compounds of the formula I which comprises condensing the compounds of the formula (XIV) with cyanamide (CNNH₂) at a
- 25 temperature in the range of 60 to 95°C in the presence of polar solvent and an inorganic acid to yield the novel intermediate of formula (XV)

- In a preferred embodiment of the invention , the chloro hydrocarbon solvent used in step(i) may be selected from-Chloroform, Methylene chloride or
- 30 ethylene chloride, preferably chloroform

- The base used may be selected from triethyl amine , diisopropyl amine or diisopropyl amine preferably triethyl amine The temperature may be preferably in the range of 30 to 40 - Deg C

35

11/5

In another embodiment the metal - acid reducing agent used in step (ii) for reducing the novel compound of the formula-XII may be selected from stannous chloride / Concd HCl iron / Concd HCl, Zinc- Concd HCl, preferably stannous chloride / Concd HCl

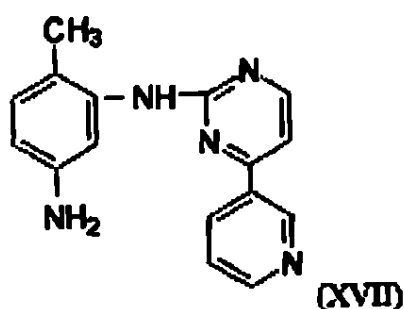
The polar solvent used in step(iii) may be selected from n-propanol, isopropanol, ethanol, n-butanol or their mixtures preferably n-butanol

The base such as potassium hydroxide or sodium hydroxide, preferably may be used in step (iv) and the temperature may be at the range of 90 - 95 deg C

According to yet another embodiment of the present invention there is provided an alternative process for the preparation of the compounds of the general formula I as defined above

Accordingly the present invention provides a process for the preparation of compounds of the general formula I as defined above which comprises

- (i) Preparing N-(5-amino-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine amine of the formula (XVII)



by conventional methods

- (ii) Condensing N-(5-amino-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine amine of the formula (XVII) with trifluoro methyl aryl chlorides of the formula (XII) to yield the novel compounds of general formula (I) where [Y, n, X are as defined above]

The compounds of the formula (I) as defined above inhibit Bcr-abl Kinase and are thus, as explained above, suitable for the treatment of Bcr-abl positive cancer and

tumor diseases, such as leukemias (especially Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Acute Lymphoblastic Leukemia, where especially apoptotic mechanisms of action are found)

5 The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising an effective amount, especially an amount effective in the prevention or therapy of one of the abovementioned diseases, of the active ingredient together with pharmaceutically acceptable carriers that are suitable for topical, enteral, for example oral or rectal, or parental administration, and may be inorganic or organic, solid or liquid. In addition
10 to the active ingredient(s), the pharmaceutical compositions of the present invention may contain one or more excipients or adjuvants. Selection of excipients and the amounts to use may be readily determined by the formulation scientist based upon experience and consideration of standard procedures and reference works in the field.

15

Diluents increase the bulk of a solid pharmaceutical composition, and may make a pharmaceutical dosage form containing the composition easier for the patient and care giver to handle. Diluents for solid compositions include, for example, microcrystalline cellulose (e.g. Avicel(R)), microfine cellulose, lactose, starch, pregelatinized starch, calcium carbonate, calcium sulfate, sugar, dextrates, dextrin, dextrose, dibasic calcium phosphate dihydrate, tribasic calcium phosphate, kaolin, magnesium carbonate, magnesium oxide, maltodextrin, mannitol, polymethacrylates (e.g. Eudragit(R)), potassium chloride, powdered cellulose, sodium chloride, sorbitol and talc.

25

Solid pharmaceutical compositions that are compacted into a dosage form, such as capsules may include excipients whose functions include helping to bind the active ingredient and other excipients together after compression. Binders for solid pharmaceutical compositions include acacia, alginate acid, carbomer (e.g. carbopol),
30 carboxymethylcellulose sodium, dextrin, ethyl cellulose, gelatin, guar gum, hydrogenated vegetable oil, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose (e.g. Klucel(R)), hydroxypropyl methyl cellulose (e.g. Methocel(R)), liquid glucose, magnesium aluminum silicate, maltodextrin, methylcellulose, polymethacrylates, povidone (e.g. Kollidon(R), Plaxdone(R)), pregelatinized starch, sodium alginate and
35 starch.

The dissolution rate of a compacted solid pharmaceutical composition in the patient's stomach may be increased by the addition of a disintegrant to the composition. Disintegrants include alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium (e.g. Ac-Di-Sol(R), Primellose(R)), colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, crospovidone (e.g. Kollidon(R), Polypladone(R)), guar gum, magnesium aluminum silicate, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, polacrillin potassium, powdered cellulose, pregelatinized starch, sodium alginate, sodium starch glycolate (e.g. Explotab(R)) and starch.

10

Glidants can be added to improve the flowability of a non-compacted solid composition and to improve the accuracy of dosing. Excipients that may function as glidants include colloidal silicon dioxide, magnesium trisilicate, powdered cellulose, starch, talc and tribasic calcium phosphate.

15

When a dosage form such as a capsule is made by the compaction of a powdered composition, the composition is subjected to pressure from a punch and dye. Some excipients and active ingredients have a tendency to adhere to the surfaces of the punch and dye, which can cause the product to have pitting and other surface irregularities. A lubricant can be added to the composition to reduce adhesion and ease the release of the product from the dye. Lubricants include magnesium stearate, calcium stearate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated castor oil, hydrogenated vegetable oil, mineral oil, polyethylene glycol, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc and zinc stearate.

Flavoring agents and flavor enhancers make the dosage form more palatable to the patient. Common flavoring agents and flavor enhancers for pharmaceutical products that may be included in the composition of the present invention include maltol, vanillin, ethyl vanillin, menthol, citric acid, fumaric acid, ethyl maltol, and tartaric acid.

Solid compositions may also be dyed using any pharmaceutically acceptable colorant to improve their appearance and/or facilitate patient identification.

35

The details of the invention are provided in the Examples given below which are provided to illustrate the invention only and therefore they should not be construed to limit the scope of the invention

5

10Example -1

Preparation of (3-trifluoromethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=1

Step 1 Preparation of novel (3-trifluoromethyl)-N-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-15benzamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=1

In the first instance, 3-trifluoromethyl benzoyl chloride which is used as one of the starting material is prepared as follows

20Thionyl chloride (312.0 g, 2.63mol) is added over a period of 15 min to a solution of 3-trifluoromethyl benzoic acid (100.0 g, 0.53mol) in chloroform (1000ml) at room temperature. The reaction mixture is heated to reflux temperature for 1 hour. The excess of thionyl chloride is removed by co-distillation with chloroform under reduced pressure at 40° C. After the end of the distillation, the resulting trifluoro 25methyl benzoyl chloride is cooled down to room temperature and dissolved in 100 ml chloroform

A solution of 4-methyl-3-nitroaniline (49.0 g, 0.32mol) in chloroform (600 ml) is cooled to -5° C and triethyl amine (161.0 g, 1.59mol) is added. Trifluoromethyl benzoyl chloride in chloroform prepared as described above is added drop wise at -30 to -35° C over a period of 60-75 min. The resulting suspension is stirred for 1 hr at -5° C.

The suspension is distilled to a residual volume of 800 ml and filtered, washed with chilled chloroform (250ml) and dried in vacuum to give 85.0 g of novel (3-trifluoromethyl)-N-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide of the formula (IV) where R represents methyl, X represents CH and n=1 (83%) as pale yellow crystals (98.0% 35purity by HPLC) MP-162-164°C

Step II Preparation of novel (3- trifluoromethyl)- N- (3 - amino- 4 - methyl - phenyl) - benzamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=1

5

A suspension of (3-trifluoromethyl)-N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)- benzamide of the formula (XIII) (85 g, 0.26 moles) prepared by the process described in step I and stannous chloride (297.5 g, 1.3 moles) in absolute ethanol (490 ml) is heated to reflux temperature for 30 min. The resulting suspension is then cooled to room temperature and quenched into 4 L of ice cold water. The reaction mixture P^H is adjusted to 8.0 with 2.4 L of 5% sodium hydroxide solution and extracted with 2 x 2 L of ethyl acetate. The ethyl acetate layer is washed successively with water and brine and dried over sodium sulfate. The ethyl acetate is distilled completely and 500 ml of hexane is added to the residue and filtered. The filtered cake is dried in vacuum at 60 °C to give 60.0 g of novel (3-trifluoromethyl)- N- (3- amino- 4 - methyl - phenyl)- benzamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents CH and n=1 (80%) as yellow crystals (98.2% purity by HPLC). MR-145-149°C

20**Step III Preparation of - (3-trifluoromethyl)- N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl)) – benzamide of the formula (XV) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=1**

25A suspension of (3-trifluoromethyl)-N- (3-amino-4-methyl-phenyl)- benzamide of the formula (XIV) prepared by the process described in step (II) (60 g, 0.20 mol) in n-butanol (400 ml) is treated sequentially with concentrated nitric acid until the pH reaches 2.5 (13 g) and with a solution of cyanamide (12.6 g, 0.3 mol) in water (13 ml) over a period of 30 min. The resulting reaction mixture is stirred at reflux temperature for 6 hrs. The reaction mixture is then distilled off completely under vacuum and the residue is allowed to cool down to room temperature. A mixture of 240 ml of methanol and 240 ml of IPE is added to the reaction mass and stirred at room temperature for 1 hr. The product is filtered off with suction, washed with a mixture of methanol and IPE (3 x 50ml) and dried in vacuum at 60° C to give 43.2 g of the nitrate salt of (3-trifluoromethyl)- N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl)) -

benzamide of the formula (XV), where R represents methyl, X represents CH and n=1 53% of theory (99% area by HPLC) MR-243-245°C

Step (IV) Preparation of (3-trifluoromethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=1

A suspension of nitrate salt of (3-trifluoromethyl)-N-(3-guanidino-4-methyl-phenyl)-benzamide nitrate prepared by the process described in step (XV) (43 g, 100.11 mol) in n-butanol (290ml) under an atmosphere of nitrogen is treated successively with sodium hydroxide flakes (6.9 g, 0.17 mol) and 3-dimethylamino-1-pyridin-3-yl-propenone (18.6 g, 0.11mol). The resulting suspension is heated to reflux temperature for 2 hrs. The reaction mixture becomes a homogeneous deep orange solution and dimethylamine is removed by the distillation of n-butanol. Reaction mass is cooled down to RT and a mixture of water and chloroform (250 ml+250 ml) is added and chloroform layer is separated out. The chloroform layer is washed with water and distilled to a residual volume of 40 ml. Ethyl acetate (200 ml) is added to the reaction mass and filtered off with suction, the isolated solid is washed with ethyl acetate (2 x 50ml) and water (2 x 50 ml) and dried in vacuum at 2060° C. Yield: 29.0 g of novel (3-trifluoromethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH and n=1 60% based on theory, as pale yellow crystals (99-89% purity by HPLC). MR-211-213°C

IC₅₀ - 8 nms (Fig - 1)

¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ)

2.23(s,3H), 7.20-9.28(Aryl,13H), 10.42(s, 1H)

Analysis C₂₄H₁₈F₃N₃O

Molecular weight 449.0

IR KBR Disc

30-NH-C=O at 3445 cm⁻¹

-NH-C=O At 1648 cm⁻¹

Example -2

Alternative process for the Preparation of (3-trifluoromethyl) -N- [4-methyl -3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=1

5 In the first instance, 3-Trifluoro methyl benzoyl chloride which is used as one of the starting material is prepared as follows

Thionyl chloride (2.65kg, 3.72mol) is added over a period of 15 min to a solution of 3-trifluoro methyl benzoic acid (0.848kg, 4.46mol) and D.M.F (8.5 ml) in 10chloroform (9L) at room temperature. The reaction mixture is heated to reflux temperature for 1 hour. The excess of thionyl chloride is removed by co-distillation with chloroform under reduced pressure at 40° C. After the end of the distillation, the resulting 3-trifluoro methyl benzoyl chloride is cooled down to room temperature and dissolved in 600 ml chloroform

15

A solution of N-(5-amino-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine amine of the formula (XVII) (1.03kg, 3.72mol) in chloroform (9L) is cooled to -5° C. and triethyl amine (1.35kg, 13.37mol) is added. Trifluoromethyl benzoyl chloride in chloroform prepared as described above is added drop wise at -5° C over a period of 60-75 min

20 The resulting suspension is stirred for 1 hr at -5° C. The suspension is distilled to a residual volume of 6L and filtered, washed with D.M. water and methanol (2.5L) and dried in vacuum to give 1 kg of novel (3-trifluoromethyl) -N- [4-methyl -3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH and n=1 (60%) as pale yellow crystals (95.0% area by HPLC). This product is further purified by refluxing with 3 volumes of ethylacetate and filtering at 40°C [0.85 kg, 50.9%] (98.5% purity by HPLC) MR-MR-210-213°C

Example -3

30

Preparation of (3,5-Bis trifluoromethyl)-N- [4-methyl -3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino) - phenyl] - benzamide(I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=2

Step I Preparation of novel (3,5-Bis trifluoromethyl) - N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide(XIII) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=2

In the first instance 3,5 -Bis trifluoro methyl benzoyl chloride which is used as one of the starting materials is prepared as follows

Thionyl chloride (576.0 g, 4.8mol) is added over a period of 15 min to a solution of 3,5 -Bis trifluoro methyl benzoic acid (Lancaster) (250.0 g, 0.97mol) in chloroform (0.25 L) at room temperature. The reaction mixture is heated to reflux temperature for 1hour. The excess of thionyl chloride is removed by co-distillation with chloroform under reduced pressure at 40° C. After the end of the distillation, the resulting 3,5-Bis trifluoro methyl benzoyl chloride is cooled down to room temperature and dissolved in 400 ml chloroform. A solution of 4-methyl-3-nitroaniline (92.0 g, 0.60mol) in chloroform (1.2 L) is cooled to -5° C and triethyl amine (304.8 g, 3.0mol) of is added. 3,5-Bis trifluoro methyl benzoyl chloride in chloroform is added drop wise at -5° C over a period of 60-75 min. The resulting suspension is stirred for 1 hr at -5° C. The suspension is distilled to a residual volume of 800 ml and filtered, washed with chilled chloroform (200ml) and dried in 20vacuum to give 160.0 g of novel (3,5-Bis trifluoromethyl) - N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide(XIII) where R represents methyl, X represents CH and n=2 (68%) as cream colored crystals

(98.2% purity by HPLC) MP-123-130°C

25Step (II) Preparation of (3,5-Bis trifluoromethyl) - N- (3-amino-4-methyl-phenyl)-benzamide(XIV) where R represents methyl X represents CH, Y represents zero and n=2 :

A suspension of novel (3,5-Bis trifluoromethyl)- N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)-30benzamide(XIII) (160 g, 0.41moles) and stannous chloride (460.8 g 2.0 moles) in absolute ethanol (850 ml) is heated to reflux temperature for 40 min. The resulting suspension is then cooled to room temperature and quenched into 5 L of ice cold water. The reaction mixture P" is adjusted to pH with 4.3 L of 5% sodium hydroxide solution and extracted with 2 x 2 L of ethyl acetate. The ethyl acetate 35layer is washed successively with water and brine and dried over sodium sulfate. The

ethyl acetate is distilled completely and 500 ml of hexane is added to the residue and filtered. The filtered cake is dried in vacuum at 60 °C to give 96.0 g of novel (3,5-Bis-trifluoromethyl) - N- (3-amino-4-methyl-phenyl)-benzamide(XIV) where R represents methyl, X represents CH and n=2 of the formula (V) (64%) as yellow crystals.

(98.5% purity by HPLC) MP-153-156°C

Step (III) Preparation of (3,5-Bis-trifluoromethyl) - N - (3-guanidino - 4 - methyl - phenyl) -benzamide(XV) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=2

A suspension of (3,5-Bis-trifluoromethyl)-N- (3-amino-4-methyl-phenyl)-benzamide (90 g, 0.20 mol) in n-butanol (500 ml) is treated sequentially with concentrated nitric acid until the pH reaches 2.5 (15.9 g) and with a solution of 1.5-cyanamide (15.7 g, 0.37 mol) in water (15 ml) over a period of 30 min. The resulting reaction mixture is stirred at reflux temperature for 6 hrs. The reaction mixture is then distilled off completely under vacuum and the residue is allowed to cool down to room temperature. A mixture of 180 ml of methanol and 180 ml of IPE is added to the reaction mass and stirred at room temperature for 1 hr. The product is filtered off with suction, washed with a mixture of methanol and IPE (3 x 50ml) and dried in vacuum at 60° C to give

72.0 g of the nitrate salt of novel (3,5-Bis-trifluoromethyl) - N - (3-guanidino - 4 - methyl - phenyl) -benzamide of the formula (XV) where R represents methyl, X represents CH and n=2. 62% of theory (99.2% purity by HPLC) MP-285-287°C

25

Step (IV) Preparation of (3,5 - Bis trifluoromethyl)-N- [4 - methyl - 3 - (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino) - phenyl] - benzamide(I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=2

304. A suspension of (3,5-Bis-trifluoromethyl)-N- (3-guanidino-4-methyl-phenyl)-benzamide nitrate(70 g, 0.15 mol) in n-butanol (470 ml) under an atmosphere of nitrogen is treated successively with sodium hydroxide flakes (7.0 g, 0.18 mol) and 3-dimethylamino-1-pyridin-3-yl-propenone (28.0 g, 0.16mol). The resulting suspension is heated to reflux temperature for 2 hrs. The reaction mixtures become a homogeneous deep orange solution and dimethylamine is removed by the

distillation of n-butanol. Reaction mass is cooled down to RT and a mixture of water and chloroform (300 ml + 300 ml) is added and chloroform layer is separated out. The chloroform layer is washed with water and distilled to a residual volume of 70 ml. Ethyl acetate (350 ml) is added to the reaction mass and filtered off with suction. The isolated solid is washed with ethyl acetate (2 x 50ml) and water (2 x 50 ml) and dried in vacuum at 60° C. Yield 48.0 g of (3,5 - Bis trifluoromethyl)-N- [4 - methyl - 3 - (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2- yl amino) - phenyl] - benzamide of the formula I where R represents methyl, X represents CH and n=2. 62% based on theory, as pale yellow crystals. (99.9% purity by HPLC)

10MR-248-250°C, 1C_v-0.7 nms (1stg - 2)

¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ)

2.24(s, 3H), 7.22-9.28(Aryl, 12H), 10.61(s, 1H)

Analysis C₂₅H₁₇F₆N₃O

Molecular weight 517.0

15IR KBR Disc

-NH- C=O at 3445.3 cm⁻¹

-NII- C=O At 1651.6 cm⁻¹

20

Example -4

Alternative process for the Preparation of (3,5 - Bis trifluoromethyl)-N- [4 - methyl - 3 - (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2- yl amino) - phenyl] - benzamide(I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=2

25

In the first instance, 3,5 -Bis trifluoro methyl benzoyl chloride which is used as one of the starting material is prepared as follows

Thionyl chloride (2.04 kg, 17.2mol) is added over a period of 15 min to a solution of 3,5 -Bis trifluoro methyl benzoic acid (855.0 g, 3.3mol) and DMT (9 ml) in chloroform (9 L.) at room temperature. The reaction mixture is heated to reflux temperature for 1 hour. The excess of thionyl chloride is removed by co-distillation with chloroform under reduced pressure at 40° C. After the end of the distillation, the resulting 3,5-Bis trifluoro methyl benzoyl chloride is cooled down to room temperature and dissolved in 700 ml chloroform.

A solution of N-(5-amino-2-methylphenyl)-(3-pyridyl)-2-pyrimidine amine of the formula (XVII) (0.73 kgs, 2.64 mol) in chloroform (9L) is cooled to -5° C and triethyl amine

5(1.03 kg, 10.2 mol) of is added. 3,5-Bis trifluoro methyl benzoyl chloride in chloroform is added drop wise at -5° C over a period of 60-75 min. The resulting suspension is stirred for 1 hr at -5° C. The suspension is filtered, washed with D.M. water and methanol vacuum to give 1.3 kg of wet crude title compound which on recrystallization from methanol yielded 0.82 kgs (60%) of

10(3,5 - Bis trifluoromethyl)-N- [4 - methyl - 3 - (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino) - phenyl] - benzamide(I) where R represents methyl, X represents CH and n=2 as cream colored crystals
(99.9% purity by HPLC) MR-248-250°C

15

Example -5

Preparation of (2-trifluoromethyl) - N - [4-methyl -3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=1

Step I Preparation of novel (2- trifluoromethyl) - N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=1

25

In the first instance, trifluoro methyl benzoyl chloride which is used as one of the starting material is prepared as follows

Thionyl chloride (62.4 g, 0.53 mol) is added over a period of 15 min to a solution of 2- trifluoro methyl benzoic acid (Aldrich) (20.0 g, 0.106 mol) in chloroform (200 ml) at room temperature. The reaction mixture is heated to reflux temperature for 1 hour. The excess of thionyl chloride is removed by co-distillation with chloroform under reduced pressure at 40° C. After the end of the distillation, the resulting trifluoro methyl benzoyl chloride is cooled down to room temperature and dissolved in 100 ml chloroform. A solution of 4-methyl-3-nitroaniline (9.80 g, 35.06 mmol) in chloroform (120 ml) is cooled to -5° C and triethyl amine (32.2 g,

0.32mol) of is added. Trifluoromethyl benzoyl chloride in chloroform prepared as described above is added drop wise at -5°C over a period of 30-45 min. The resulting suspension is stirred for 1 hr at -5°C . The suspension is distilled to a residual volume of 150 ml and filtered, washed with chilled chloroform and dried in vacuum to give 19.0 g of novel (2-trifluoromethyl)-N-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents CH and $n=1$ (92%) as pale yellow crystals (97.50% purity by HPLC) MR-120-130°C

Step II Preparation of novel (2 - trifluoromethyl N- (3 - amino- 4 - methyl - 10phenyl)) - benzamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and $n=1$

A suspension of (2-trifluoromethyl)-N-(4-methyl-3-nitro-phenyl)- benzamide of the formula (XIII) (19 g, 0.058moles) prepared by the process described in step I and 15stannous chloride

(59.5 g, 0.26 moles) in absolute ethanol (100 ml) is heated to reflux temperature for 30 min. The resulting suspension is then cooled to room temperature and quenched into 1 L of ice cold water. The reaction mixture pH is adjusted to 8.0 with 0.5 L of 5% sodium hydroxide solution and extracted with 2 x 0.5 L of ethyl acetate. The 20ethyl acetate layer is washed successively with water and brine and dried over sodium sulfate. The ethyl acetate is distilled completely and 100 ml of hexane is added to the residue and filtered. The filtered cake is dried in vacuum at 60°C to give 14.0 g of novel (2-trifluoromethyl) - N- (3- amino- 4 - methyl - phenyl) - benzamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents CH and 25 $n=1$ (83%) as yellow crystals(98.4% purity by HPLC) MR-128-135°C

Step III Preparation of (2-trifluoromethyl) -N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl) - benzamide of the formula (XV) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and $n=1$

30

A suspension of (2-trifluoromethyl)-N-(3-amino-4-methyl-phenyl)- benzamide of the formula (XIV) prepared by the process described in step (II) (14 g, 0.047 mol) in n-butanol (100 ml) is treated sequentially with concentrated nitric acid until the pH reaches 2.5 (2.6 g) and with a solution of cyanamide (2.5 g, 0.06 mol) in water (3 35ml) over a period of 10 min. The resulting reaction mixture is stirred at reflux

temperature for 4-6 hrs. The reaction mixture is then distilled off completely under vacuum and the residue is allowed to cool down to room temperature. A mixture of 50 ml of methanol and 50 ml of IPE is added to the reaction mass and stirred at room temperature for 1 hr. The product is filtered off with suction, washed with a mixture of methanol and IPE (3 x 20ml) and dried in vacuum at 60° C to give 8.6 g of the nitrate salt of (2-trifluoromethyl) - N - (1-guandino-4-methyl-phenyl) -benzamide of the formula (XV), where R represents methyl, X represents CH and n=1. 52% of theory.

(99.1% purity by HPLC) M.R.-160-165°C

10

Step (IV) Preparation of (2-trifluoromethyl) -N- [4-methyl-3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=1

A suspension of nitrate salt of N- (1-guandino-4-methyl-phenyl)- (2-trifluoromethyl)-benzamide nitrate prepared by the process described in step (XV) (8.6 g, 0.02 mol) in n-butanol (60ml) under an atmosphere of nitrogen is treated successively with sodium hydroxide flakes (1.4 g, 0.03 mol) and 3-dimethylamino-1-pyridin-3-yl-propenone (3.72 g, 0.02mol). The resulting suspension is heated to reflux temperature for 2 hrs. The reaction mixture becomes a homogeneous deep orange solution and dimethylamine is removed by the distillation of n-butanol. Reaction mass is cooled down to RT and a mixture of water and chloroform (50 ml+50 ml) is added and chloroform layer is separated out. The chloroform layer is washed with water and distilled to a residual volume of 10 ml. Ethyl acetate (40 ml) is added to the reaction mass and filtered off with suction, the isolated solid is washed with ethyl acetate (2 x 10ml) and water (2 x 10 ml) and dried in vacuum at 60° C. Yield: 6.2 g of novel (2-trifluoromethyl) -N- [4-methyl-3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH and n=1. 64% based on theory, as off white crystals. M.R. - 206-207°C.

30

¹H - NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ)

2.2 (s, 3H), 7.20-9.28 (Aryl, 13H), 10.4 (s, 1H)

Analysis C₂₄H₁₈F₃N₅O

Molecular weight 449.0

35 IR

KBR Disc

-NH- C=O at 3431.2 cm⁻¹
 -NH- C=O At 1655.9 cm⁻¹

Example - 6

5 Alternative process for the Preparation of (2-trifluoromethyl) - N - [4-methyl
 -3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide (I) where R
 represents methyl, X represents CH, Y represents zero and n=1

In the first instance, 2-trifluoro methyl benzoyl chloride which is used as one of the
 10 starting material is prepared as follows

Thionyl chloride (156 g, 1.3mol) is added over a period of 15 min to a solution of
 2- trifluoro methyl benzoic acid (50.0 g, 0.26mol) in chloroform (250ml) at room
 temperature. The reaction mixture is heated to reflux temperature for 1 hour. The
 15 excess of thionyl chloride is removed by co-distillation with chloroform under
 reduced pressure at 40° C. After the end of the distillation, the resulting trifluoro
 methyl benzoyl chloride is cooled down to room temperature and dissolved in 100
 ml chloroform.

A solution of N-(5-amino-2-methylphenyl)-(3-pyridyl)-2-pyrimidine amino of the
 20 formula (XVII) (55 g, 0.20) in chloroform (440 ml) is cooled to -5° C and methyl
 amine (79.6 g, 0.788mol) is added. Trifluoromethyl benzoyl chloride in chloroform
 prepared as described above is added drop wise at -5° C over a period of 30-45 min.
 The resulting suspension is stirred for 1 hr at -5° C. The suspension is filtered,
 washed with D.M. water and methanol and dried in vacuum to give 51.9g (58%) of
 25 novel 4 - (2-trifluoromethyl) - N - [4-methyl -3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-
 ylamino)-phenyl]-benzamide (I) where R represents methyl, X represents CH and
 n=1 as pale yellow crystals (99.50% purity by HPLC).

Example - 7

30

Preparation of (6-trifluoromethyl)-N- [4-methyl- 3 - (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-
 2-
 ylamino)-phenyl]-Nicotinamide (I) where R represents methyl, X represents N,
 Y represents zero and n=1

35

Step I Preparation of novel (6- trifluoromethyl) - N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents N, Y represents zero and n=1

In the first instance, 6- trifluoromethyl Nicotinoyl chloride which is used as one of the starting material is prepared as follows

Thionyl chloride (15.6 g, 0.13 mol) is added over a period of 15 min to a solution of 6- trifluoromethyl Nicotinic acid (GEORGANICS, consortium, slovak Republic) 10 (5.0 g, 0.026 mol) in chloroform (100 ml) at room temperature. The reaction mixture is heated to reflux temperature for 1 hour. The excess of thionyl chloride is removed by co-distillation with chloroform under reduced pressure at 40° C. After the end of the distillation, the resulting 6- trifluoromethyl Nicotinoyl chloride is cooled down to room temperature and dissolved in 10 ml chloroform. A solution of 4-methyl-3-nitroaniline (2.4 g, 0.016 mol) in chloroform (50 ml) is cooled to -5° C and triethyl amine (8.0 g, 0.08 mol) of is added. 6- trifluoromethyl Nicotinoyl chloride in chloroform prepared as described above is added drop wise at -5° C over a period of 30 min. The resulting suspension is stirred for 1 hr at -5° C. The suspension is filtered, washed with chilled chloroform and dried in vacuum to give 3.6 g of novel 20(6-trifluoromethyl) - N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)- Nicotinamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents N and n=1 (70%) as pale yellow crystals.

(98.0% purity by HPLC.)

MP-167-171°C

25

Step II Preparation of novel (6 - trifluoromethyl) - N- (3 - amino- 4 - methyl - phenyl) Nicotinamide - of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents N, Y represents zero and n=1

30A suspension of (6-trifluoromethyl)- N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)- nicotinamide of the formula (XIII) (3.6 g, 0.011 moles) prepared by the process described in step I and stannous chloride (12.4 g, 0.055 moles) in absolute ethanol (25 ml) is heated to reflux temperature for 30 min. The resulting suspension is then cooled to room temperature and quenched into 0.28 L of ice cold water. The reaction mixture P^{II} is

adjusted to 8.0 with of 5% sodium hydroxide solution and extracted with 2 x 50 ml of ethyl acetate. The ethyl acetate layer is washed successively with water and brine and dried over sodium sulfate. The ethyl acetate is distilled completely and 10 ml of hexane is added to the residue and filtered. The filtered cake is dried in vacuum at 60 °C to give 3.0 g of novel (3-trifluoromethyl) - N - (3-amino-4-methyl-phenyl) - benzamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents N and n=1 (92%) as yellow crystals. (98% purity by HPLC) MR - 174-180.5 Deg C

Step III Preparation of (6-trifluoromethyl) - N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl) Nicotinamide of the formula (XV) where R represents methyl, X represents N, Y represents zero and n=1

A suspension of (6-trifluoromethyl)- N - (3-amino-4-methyl-phenyl)- Nicotinamide of the formula (XIV) prepared by the process described in step (II) (3.0 g, 0.01 mol) in n-butanol (20 ml) is treated sequentially with concentrated nitric acid until the pH reaches 2.5 (0.65 g) and with a solution of cyanamide (0.64 g, 0.015 mol) in water (1 ml) over a period of 5 min. The resulting reaction mixture is stirred at reflux temperature for 5 hrs. The reaction mixture is then distilled off completely under vacuum and the residue is allowed to cool down to room temperature. A mixture of 12 ml of methanol and 12 ml of IPE is added to the reaction mass and stirred at room temperature for 1 hr. The product is filtered off with suction, washed with a mixture of methanol and IPE (3 x 10 ml) and dried in vacuum at 60 °C to give 1.70 g of the nitrate salt of (6-trifluoromethyl) - N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl) - Nicotinamide of the formula (XV), where R represents methyl, X represents N and n=1. 50% of theory (99.1% purity by HPLC) MR- 287.6-292.4 °C.

Step (IV) Preparation of (6-trifluoromethyl) -N- [4-methyl-3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-yl amino)-phenyl] - Nicotinamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents N, Y represents zero and n=1

A suspension of nitrate salt of (6-trifluoromethyl)- N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl)- nicotinamide nitrate prepared by the process described in step (XV) (1.7 g, 0.005 mol) in n-butanol (12 ml) under an atmosphere of nitrogen is treated successively with sodium hydroxide flakes (0.22 g, 0.005 mol) and 3-dimethylamino-3,5-pyridin-3-yl-propenone (0.85 g, 0.005 mol). The resulting suspension is heated to

reflux temperature for 2 hrs. The reaction mixture becomes a homogeneous deep orange solution and dimethylamine is removed by the distillation of n-butanol. Reaction mass is cooled down to RT and a mixture of water and chloroform (50 ml+50 ml) is added and chloroform layer is separated out. The chloroform layer is swashed with water and distilled to a residual volume of 5 ml. Ethyl acetate (25 ml) is added to the reaction mass and filtered off with suction, the isolated solid is washed with ethyl acetate and water and dried in vacuum at 60° C. Yield 1.4g of novel (6-trifluoromethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-yl)amino]-phenyl]-Nicotinamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents N and n=1. 1062% based on theory, as pale yellow crystals.

(99.9% purity by HPLC) MR-243-244°C

¹H – NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ)

2.2 (s, 3H); 7.20-9.28 (Aryl, 12), 10.7 (s, 1H)

15 Analysis C₂₂H₁₇F₃N₅O

Molecular weight 450.0

IR KBR Disc

-NH- C=O at 3444 cm⁻¹

-NH- C=O At 1648 cm⁻¹

20

Example – 8

Alternative process for the Preparation of (6-trifluoromethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-yl)amino]-phenyl]-Nicotinamide (I) where R represents methyl, X represents N, Y represents zero and n=1

25 In the first instance, 6-trifluoromethyl Nicotinoyl chloride which is used as one of the starting material is prepared as follows:

Thionyl chloride (15.6 g, 0.13 mol) is added over a period of 15 min to a solution of 6-trifluoromethyl Nicotinic acid (GEORGANICS, consortium, slovak Republic)

(5.0 g, 0.026 mol) in chloroform (100 ml) at room temperature. The reaction mixture 30 is heated to reflux temperature for 1 hour. The excess of thionyl chloride is removed by co-distillation with chloroform under reduced pressure at 40° C. After the end of the distillation, the resulting 6-trifluoromethyl Nicotinoyl chloride is cooled down to room temperature and dissolved in 10 ml chloroform. A solution of N-(5-amino-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine amine of the formula (XVII) (4.8 g, 0.016 mol) in chloroform (50 ml) is cooled to -5° C and methyl amine (8.0 g,

0.08mol) of is added. 6-trifluoromethyl Nicotinoyl chloride in chloroform prepared as described above is added drop wise at -5°C over a period of 30 min. The resulting suspension is stirred for 1 hr at -5°C . The suspension is filtered, washed with DM water and methanol and dried in vacuum to give 4.3g of novel (6-trifluoromethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-Nicotinamide (I) where R represents methyl, X represents N and $n=1$ (60%) as cream coloured crystals (98.0% purity by HPLC) MR-242-244°C.

10

Example - 9

Preparation of (5-trifluoromethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-Nicotinamide (I) where R represents methyl, X represents N, Y represents zero and $n=1$

Step 1 Preparation of novel (5-trifluoromethyl)-N-(4-methyl-3-nitrophenyl)-Nicotinamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents N, Y represents zero and $n=1$

20

In the first instance, 5-trifluoromethyl Nicotinoyl chloride which is used as one of the starting material is prepared as follows

Thionyl chloride (15.6 g, 0.13mol) is added over a period of 15 min to a solution of 255-trifluoromethyl Nicotinic acid (GEORGANICS, consortium, slovak Republic) (5.0 g, 0.026mol) in chloroform (100ml) at room temperature. The reaction mixture is heated to reflux temperature for 1 hour. The excess of thionyl chloride is removed by co-distillation with chloroform under reduced pressure at 40°C . After the end of the distillation, the resulting 6-trifluoromethyl Nicotinoyl chloride is cooled down to room temperature and dissolved in 10 ml chloroform. A solution of 4-methyl-3-nitroaniline (2.4 g, 0.016mol) in chloroform (50 ml) is cooled to -5°C and triethyl amine (8.0 g, 0.08mol) of is added. 6-trifluoromethyl Nicotinoyl chloride in chloroform prepared as described above is added drop wise at -5°C over a period of 30 min. The resulting suspension is stirred for 1 hr at -5°C . The suspension is filtered, washed with chilled chloroform and dried in vacuum to give 3.6g of novel

(5-trifluoromethyl)- N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)- Nicotinamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents N and n=1 (70%) as pale yellow crystals

(98.0% purity by HPLC.)

5MR-167-171°C

Step II Preparation of novel (5-trifluoromethyl)- N- (3 - amino- 4 - methyl - phenyl) - Nicotinamide -of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents N, Y represents zero and n=1

10A suspension of (5-trifluoromethyl)- N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)- nicotinamide of the formula (XIII) (3.6 g, 0.011 moles) prepared by the process described in step I and stannous chloride (12.4 g, 0.055 moles) in absolute ethanol (25 ml) is heated to reflux temperature for 30 min. The resulting suspension is then cooled to room temperature and quenched into 0.28 L of ice cold water. The reaction mixture P¹ is 15adjusted to 8.0 with 5% sodium hydroxide solution and extracted with 2 x 50 ml of ethyl acetate. The ethyl acetate layer is washed successively with water and brine and dried over sodium sulfate. The ethyl acetate is distilled completely and 10 ml of hexane is added to the residue and filtered. The filtered cake is dried in vacuum at 60 °C to give 3.0 g of novel (5-trifluoromethyl) - N- (3- amino- 4 - methyl - phenyl) - 20nicotinamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents N and n=1 (92%) as yellow crystals (98% purity by HPLC) MR - 174-180.5 Deg C

Step III Preparation of (5-trifluoromethyl)-N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl) - Nicotinamide of the formula (XV) where R represents methyl, X represents N, 25Y represents zero and n=1

A suspension of (5-trifluoromethyl)- N- (3-amino-4-methyl-phenyl) - Nicotinamide of the formula (XIV) prepared by the process described in step (II) (3.0 g, 0.01 mol) in n-butanol (20 ml) is treated sequentially with concentrated nitric acid until the pH 30reaches 2.5 (0.65 g) and with a solution of cyanamide (0.64 g, 0.015 mol) in water (1 ml) over a period of 5 min. The resulting reaction mixture is stirred at reflux temperature for 5 hrs. The reaction mixture is then distilled off completely under vacuum and the residue is allowed to cool down to room temperature. A mixture of 12 ml of methanol and 12 ml of IPE is added to the reaction mass and stirred at room 35temperature for 1 hr. The product is filtered off with suction, washed with a mixture

of methanol and IPE (3 x 10ml) and dried in vacuum at 60° C to give 1.70 g of the nitrate salt of (5-trifluoromethyl) - N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl) - Nicotinamide of the formula (XV), where R represents methyl, X represents N and n=1. 50% of theory (99.1% purity by HPLC). MR- 287.6-292.4°C

5

Step (IV) Preparation of (5-trifluoromethyl) -N- [4-methyl-3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-yl amino)-phenyl] - Nicotinamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents N, Y represents zero and n=1

A suspension of nitrate salt of (5-trifluoromethyl) - N- (3-guanidino-4-methyl-10phenyl)-)-nicotinamide nitrate prepared by the process described in step (XV) (1.7g, 0.005 mol) in n-butanol (12ml) under an atmosphere of nitrogen is treated successively with sodium hydroxide flakes (0.22g, 0.005 mol) and 3-dimethylamino-1-pyridin-3-yl-propenone (0.85 g, 0.005mol). The resulting suspension is heated to reflux temperature for 2 hrs. The reaction mixture becomes a homogeneous deep 15orange solution and dimethylamine is removed by the distillation of n-butanol. Reaction mass is cooled down to RT and a mixture of water and chloroform (50 ml+50 ml) is added and chloroform layer is separated out. The chloroform layer is washed with water and distilled to a residual volume of 5 ml. Ethyl acetate (25 ml) is added to the reaction mass and filtered off with suction, the isolated solid is washed 20with ethyl acetate and water and dried in vacuum at 60° C. Yield 1.4g of novel (5-trifluoromethyl) -N- [4-methyl-3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin -2 -yl amino)-phenyl]-Nicotinamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents N and n=1. 62% based on theory, as pale yellow crystals. (99.9% purity by HPLC). MR-243-244°C

25

¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ)

2.2 (s, 3H), 7.20-9.28 (Aryl, 12), 10.7 (s, 1H)

Analysis C₂₀H₁₇F₃N₅O

Molecular weight 450.0

30IR KBR Disc

-NH- C=O at 3444 cm⁻¹

-NH- C=O At 1648 cm

Example - 10

35

Alternative process for the Preparation of (5-trifluoromethyl)-N- [4-methyl- 3 - (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2- ylamino)-phenyl]-Nicotinamide (I) where R represents methyl, X represents N, Y represents zero and n=1

5In the first instance , 5- trifluoromethyl Nicotinoyl chloride which is used as one of the starting material is prepared as follows

Thionyl chloride (15.6 g, 0.13mol) is added over a period of 15 min to a solution of 5- trifluoromethyl Nicotinic acid (5.0 g, 0.026mol) in chloroform (100ml) at room temperature. The reaction mixture is heated to reflux temperature for 1 hour. The excess of thionyl chloride is removed by co-distillation with chloroform under reduced pressure at 40° C. After the end of the distillation, the resulting 6-trifluoromethyl Nicotinoyl chloride is cooled down to room temperature and dissolved in 10 ml chloroform.

A solution of N-(5-amino-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine amine of the formula (XVII) (4.8 g, 0.016mol) in chloroform (50 ml) is cooled to -5° C. and methyl amine (8.0 g, 0.08mol) is added. 6- trifluoromethyl Nicotinoyl chloride in chloroform prepared as described above is added drop wise at -5° C over a period of 30 min. The resulting suspension is stirred for 1 hr at -5° C. The suspension is filtered, washed with 10 M water and methanol and dried in vacuum to give 4.3g of novel (5-trifluoromethyl)-N- [4-methyl- 3 - (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2- ylamino)-phenyl]-Nicotinamide (I) where R represents methyl, X represents N and n=1 (60%) as cream coloured crystals (98.0% purity by HPLC.)

MR-242-244°C.

25

Example - 11

30Preparation of (3-trifluoromethylthio) -N- [4- methyl -3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2- ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents thio and n=1

Step I Preparation of novel (3- trifluoromethylthio)-N- (4-methyl-3-nitro-35phenyl)- benzamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents CH, Y represents thio and n=1

In the first instance, (3-trifluoromethylthio) benzoyl chloride which is used as one of the starting material is prepared as follows

40

Thionyl chloride (40.0 g, 0.33 mol) is added over a period of 15 min to a solution of (3-trifluoromethylthio)benzoic acid (15.0 g, 0.0675 mol) in chloroform (150 ml) at room temperature. The reaction mixture is heated to reflux temperature for 1 hour. The excess of thionyl chloride is removed by co-distillation with chloroform under reduced pressure at 40° C. After the end of the distillation, the resulting (3-trifluoromethylthio) benzoyl chloride is cooled down to room temperature and dissolved in 15 ml chloroform.

A solution of 4-methyl-3-nitroaniline (6.8 g, 0.045 mol) in chloroform (80 ml) is cooled to 10-5° C and triethyl amine (22.77 g, 0.23 mol) of is added. (3-Trifluoromethylthio) benzoyl chloride in chloroform prepared as described above is added drop wise at -5° C over a period of 15-20 min. The resulting suspension is stirred for 1 hr at -5° C. The suspension is distilled to a residual volume of 20 ml and filtered, washed with chilled chloroform and dried in vacuum to give 12.0 g of novel (3-trifluoromethyl)-15N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide of the formula (IV) where R represents methyl, X represents CH, Y represents thio and n=1 (75%) as pale yellow crystals (98.0% purity by HPLC).

Step II Preparation of novel (3-trifluoromethylthio)-N-(3-amino-4-methyl-20-phenyl)-benzamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents CH, Y represents thio and n=1

A suspension of (3-trifluoromethylthio)-N-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide of the formula (IV) (10 g, 0.028 moles) prepared by the process described in step I 25 and stannous chloride (31.7 g, 0.14 moles) in absolute ethanol (70 ml) is heated to reflux temperature for 30 min. The resulting suspension is then cooled to room temperature and quenched into 4 L of ice cold water. The reaction mixture P² is adjusted to 8.0 with 5% sodium hydroxide solution and extracted with 2 x 250 ml of ethyl acetate. The ethyl acetate layer is washed successively with water and brine 30 and dried over sodium sulfate. The ethyl acetate is distilled completely and 500 ml of hexane is added to the residue and filtered. The filtered cake is dried in vacuum at 60 °C to give 7.2g of novel (3-trifluoromethylthio)-N-(3-amino-4-methyl-phenyl)-benzamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents CH, Y represents thio and n=1 (76%) as yellow crystals.

35 **Step III Preparation of - (3-trifluoromethylthio)-N-(3-guanidino-4-methyl-phenyl)-benzamide of the formula (XV) where R represents methyl, X represents CH, Y represents thio and n=1**

A suspension of (3-trifluoromethylthio)-N-(3-amino-4-methyl-phenyl)-benzamide 40 of the formula (XIV) prepared by the process described in step (II) (7 g, 0.021 mol) in n-butanol

(50 ml) is treated sequentially with concentrated nitric acid until the pH reaches 2.5 (1.3 g) and with a solution of cyanamide (1.3g, 0.032 mol) in water (1.3 ml) over a period of 10 min. The resulting reaction mixture is stirred at reflux temperature for 456 hrs. The reaction mixture is then distilled off completely under vacuum and the residue is allowed to cool down to room temperature. A mixture of 10 ml of methanol and 10 ml of IPE is added to the reaction mass and stirred at room temperature for 1 hr. The product is filtered off with suction, washed with IPE and dried in vacuum at 60° C to give 3.9 g of the nitrate salt of

(3-trifluoromethylthio)- N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl)) - benzamide of the formula (XV), where R represents methyl, X represents CH, Y represents thio and n=1 50% of theory (99% area by HPLC)

5Step (IV) Preparation of (3-trifluoromethylthio)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents thio and n=1

A suspension of nitrate salt of (3-trifluoromethylthio)- N- (3-guanidino-4-methyl-10phenyl)-benzamide nitrate prepared by the process described in step (iv) (3.5 g, 0.0095 mol) in n-butanol (20ml) under an atmosphere of nitrogen is treated successively with sodium hydroxide flakes (0.38 g, 0.0095mol) and 3-dimethylamino-1-pyridin-3-yl-propenone (1.66 g, 0.0095mol). The resulting suspension is heated to reflux temperature for 2 hrs. The reaction mixture becomes a 15homogeneous deep orange solution and dimethylamine is removed by the distillation of n-butanol. Reaction mass is cooled down to RT and a mixture of water and chloroform is added. The chloroform layer is separated out and distilled to yield 2.7 g of novel (3-trifluoromethylthio)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X 20represents CH, Y represents thio and n=1. 60% based on theory, as pale yellow crystals (99.7% purity by HPLC).

MR-224.5-226.5°C

IC₅₀ - 8 nM (Fig - 1), N¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ)

2.23(s, 3H), 7.20-9.28(Aryl, 13H), 10.42(s, 1H)

25Analysis C₂₁H₁₁F₃N₃O

Molecular weight 449.0

IR KBR Disc

-NH- C = O at 3445 cm⁻¹

-NH- C = O At 1648 cm⁻¹

30

35

Example-12

Alternative Preparation of (3-trifluoromethylthio)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents thio and n=1

40In the first instance, (3-trifluoromethylthio) benzoyl chloride which is used as one of the starting material is prepared as follows

Thionyl chloride (8.0 g, 0.067mol) is added over a period of 15 min to a solution of 3-(trifluoromethylthio) benzoic acid (3.0 g, 0.0135mol) in chloroform (50ml) at room temperature. The reaction mixture is heated to reflux temperature for 1 hour. 45The excess of thionyl chloride is removed by co-distillation with chloroform under reduced pressure at 40° C. After the end of the distillation, the resulting (3-trifluoromethylthio) benzoyl chloride is cooled down to room temperature and dissolved in 5 ml chloroform.

A solution of N-(5-amino-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine amine of the 50formula (XVII) (3.1 g, 0.011mol) in chloroform (25 ml) is cooled to -5° C and (methyl amine (4.0 g, 0.04mol) of is added. 3-trifluoromethylthio benzoyl chloride in

chloroform prepared as described above is added drop wise at -5°C over a period of 30 min. The resulting suspension is stirred for 1 hr at -5°C . The suspension is filtered, washed with chloroform and dried in vacuum to give 3.5g of novel (3-trifluoromethylthio)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl]-benzamide (I) where R represents methyl, X represents Cl, Y represents thio and $n=1$ (53%) as cream coloured crystals (99.8% purity by HPLC) MR-224-227°C.

Example - 13

10

Preparation of (3-trifluoromethylsulfonyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents sulfonyl and $n=1$

15 Step 1 Preparation of novel (3-trifluoromethylsulfonyl)-N-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents CH, Y represents sulfonyl and $n=1$

In the first instance, (3-trifluoromethylsulfonyl) benzoyl chloride which is used as one of the starting material is prepared as follows:

Thionyl chloride (81g, 0.068mol) is added over a period of 15 min to a solution of 3-(trifluoromethylsulfonyl) benzoic acid (3.5g, 0.0137mol) in chloroform (50ml) at room temperature. The reaction mixture is heated to reflux temperature for 1 hour. The excess of thionyl chloride is removed by co-distillation with chloroform under reduced pressure at 40°C . After the end of the distillation, the resulting (3-trifluoromethylsulfonyl) benzoyl chloride is cooled down to room temperature and dissolved in 5 ml chloroform.

A solution of N-(5-amino-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine amine of the formula (XVII) (31g, 0.011mol) in chloroform (25 ml) is cooled to -5°C and methyl amine (4.0g, 0.04mol) is added. (3-trifluoromethylsulfonyl) benzoyl chloride in chloroform prepared as described above is added drop wise at -5°C over a period of 30 min. The resulting suspension is stirred for 1 hr at -5°C . The suspension is filtered, washed with chloroform and dried in vacuum to give 3.5g (61% of theory) of novel (3-trifluoromethylthio)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl]-benzamide (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents sulfonyl and $n=1$ as light yellow colored crystals (99.4% purity by HPLC) MR-215-218°C.

40

Example-14

Capsules containing 25 mg and 50 mg of the compounds prepared by the process described in the Example-1 (3-trifluoromethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl]-benzamide and Example-3 (3,5-Bis-trifluoromethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl]-benzamide having the following composition are prepared in customary manner.

	Compound of formula-I (3,5 - Bis (trifluoromethyl)- N- [4 - methyl - 3 - (4- pyridin-3-yl-pyrimidin-2- ylamino) - phenyl] - benzamide	Compound of formula-I (3-trifluoromethyl) -N- [4- methyl-3- (4-pyridin-3-yl- pyrimidin -2 - ylamino)- phenyl]-benzamide
Ingredient	mg/ capsule*	mg/ capsule*
	25 0	50 0
PVP	25 0	50 0
Lactose	127 0	77 0
Talc	0 5	0 5
Croscopovidone	20 0	20 0
Magnesium stearate	0 5	0 5
SLS	2.0	2 0

***In Vitro* Studies**

5Compounds of the formula – I prepared by the process described in (Example-1 and Example-3) are dissolved in cell culture medium DMSO at a concentration of 10mM for *in vitro* studies. The stock solution is further diluted with the same cell culture medium and used in concentrations of 0.1-10 µm for the experiments

10For the study the results of which are disclosed here the BCR-abl positive cell line K562 (the continuous cell line established by Lozzio and Lozzio (1975) from the pleural effusion of a 53 year old female with Chronic Myeloid Leukemia in terminal blast crisis) and D32p210 cell line (a BCR-abl transfected cell line) were used. The K562 and D32p210 cells were grown in RPMI medium supplemented
15with 10% fetal calf serum at 37°C and 5% CO₂ and 95% air. The cells were sub-cultured for every 24 hours. Cell proliferation by MTT assay was done as follows. 5x10⁴ cells were seeded per well in 96- well plate and different concentrations of the compounds of formula(I) ranging from 1nM to 100 µM were added in quadruplets. After incubating the cells with the compounds for the required time
20period (24hrs), 20µl of 5 mg/ml MTT was added (final concentration 100µg /ml) and incubated for additional 3 hrs at 37°C and 5% CO₂. After 3 hrs, formazan crystals were dissolved in lysis buffer (10% SDS, 5% laobutanol, 12mmol/L HCl)

over night at 37°C. Absorbance was measured on ELISA reader at dual wavelength of 570-630nm. By MTT assay the IC₅₀ values of the compounds of formula (I) are computed. The observed values are 8 nms and 0.7 nms respectively as shown in Fig-1 & Fig-2 of the drawings accompanying this specification

5

DNA fragmentation assay was done as follows. Cells were treated with compounds of the formula(I) for 24 hrs and the fragmented DNA was isolated using SDS/Proteinase K/Rnase. An extraction method, which allows the isolation of only fragmented DNA without contaminating genomic DNA (Nucleic acids Res -22, 105506-5507, 1994). The cells were washed in cold Phosphate Buffered Saline (PBS) and lysed in a buffer containing 50mM Tris HCl (pH 8.0), 1mM EDTA, 0.2% triton X-100 for 20 min at 4°C. After centrifugation at 14,000 g for 15 minutes, the supernatant was treated with proteinase K (0.5 mg/ml) and 1% Sodium Dodecyl sulphate (SDS) for 1 hour at 50°C. DNA was extracted twice with buffered phenol and precipitated with 140mM NaCl and 2 volumes of ethanol at -20°C overnight. DNA precipitates were washed twice in 70% ethanol, dissolved in Tris-EDTA (TE) and treated for 1 hr at 37°C with Rnase. Protein micro litres (µl) of DNA was mixed with 3 µl of DNA sample buffer (0.25% bromophenol blue, 0.25% xylene cyanol and 30% glycerol) and was resolved in 1% agarose gel in TBE (44.6 mM Tris, 4.45 mM boric acid and 1mM EDTA). DNA fragmentation was visualized upon staining gel with ethidium bromide (0.5 mg/ml) and exposed to UV light. The presence of apoptosis was indicated by the appearance of ladder of oligonucleosomal DNA fragments that are approximately 180-200 bp multiples. The DNA fragments in the gel clearly indicated that compounds of the formula (I) as specified above induce apoptosis in Bcr-Abl positive cell line K562 as shown in Fig-3

FACS Analysis

The Fluorescence Activated Cell Sorter (FACS) analysis was done as follows.

To quantitate apoptosis in D32p210 cells, treated with compounds of formula (I) prepared by the process described in (Example-1- Example-3) a flow cytometric analysis using Propidium Iodide (PI) was performed. D32p210 cells were treated with compounds of formula (I) for 24 hrs. After treatment, the cells were washed twice with ice cold PBS and were fixed with 1 ml of ice-cold 70% ethanol gradually and maintained at 4°C overnight. The cells were harvested by centrifugation at 500X g for 10 min, washed with PBS twice and re-suspended in 1 ml of DNA

staining solution containing 0.1% Triton X-100, 0.1 mM EDTA, RNase A (50 µg/ml) and 50 µg/ml Propidium Iodide (PI) and incubated for 1 hr in dark at room temperature. The red fluorescence of individual cells was measured with a fluorescence activated cell sorter (FACS) caliber flow cytometer (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA). Minimums of 10,000 events were collected per sample. The relative DNA count per cell was obtained by measuring the fluorescence of PI that bound stoichiometrically to DNA as shown in Fig - 4.

Inhibition constants K_i (binding constant of the inhibitor to enzyme) or IC_{50} (inhibiting concentration at which growth or activity is inhibition by 50%) values derived from the above mentioned *in vitro* assays and studies provide a measure of the inhibition capacity of the compounds of formula (I) as specified above is shown in Fig-5.

15 The *In Vitro* Kinase assay was done as follows

The inhibition of the kinase activity of the bcr-abl tyrosine kinase by the compounds of the formula - I (Example -1) was quantified by western blot and densitometric analysis. Briefly, 5×10^6 32Dp210 cells were treated with different concentrations of 20 compounds of the formula - I (Example -1, Stage-IV) for 30 min. At the end of the incubation, cells were pelleted, washed with PBS and lysed in 50 µl of lysis buffer containing 10 mM Tris-HCl (pH 8.0), 150 mM NaCl, 1% Triton X-100, 1% Na-deoxycholate, 0.1 mM Na-orthovanadate, 50 mM β-glycerophosphate, 50 mM NAF, 1 mM PMSF, 10 µg/ml leupeptin and 10 µg/ml pepstatin. Control was cells without 25 the drug. Equal amount of proteins were resolved on 6% SDS gel and transferred onto nitrocellulose membrane. After blocking with 5% nonfat milk powder, primary antibody (anti-phosphotyrosine antibody) was added. Blot was developed using secondary antibody conjugated to alkaline phosphatase. The band intensity of the bcr-abl kinase was quantified by Densitometric analysis.

30

The apoptosis induced by compounds of the formula - I (Example -1, Stage-IV) was observed through the phase contrast microscopy. The percentage of apoptosis was 53.3% compounds of the formula - I prepared by the process described in Example

-1 inhibited kinase activity of bcr-abl kinase in 32Dp210 cells in a dose dependent manner and the IC_{50} value was 4nM as calculated by densitometric analysis.

The *Ex-vivo* study was done as follows

Lymphocytes were extracted from the peripheral blood collected from CML patients and normal persons using Ficoll Histopaque. Briefly, the blood was diluted with 1:1 ratio with 0.96% NaCl (saline) and was overlaid on Ficoll Histopaque gradient carefully. The buffy coat of lymphocytes was extracted by centrifugation at 1000 rpm for 20 min at room temperature. The lymphocytes were carefully taken out from the interface using Pasteur pipette and were washed once with RPMI medium.

10 The lymphocytes isolated as above were cultured in RPMI medium containing 10% FBS at 37°C and 5% CO_2 . The cells were subcultured for every 48 hours.

After 48 hrs of the culture, the cells (from CML patients and normal persons) were seeded into 96-well plate at a density of 5×10^4 cells/well. The 15 compounds of formula (I) prepared by the process described in (Example-1 and Example -3) were added at different concentrations to the cells and were incubated for 24 hrs. After the incubation period, MTT was added to the cells and incubated for additional 3 hrs. The formazan crystals formed were dissolved in lysis buffer and the absorbance was read at a dual wavelength of 570-630 nm. The percent inhibition of cell proliferation was calculated in relation to unreacted cells. The percentage inhibition in cell proliferation obtained from the MTT assay is tabulated in the table (Fig - 6).

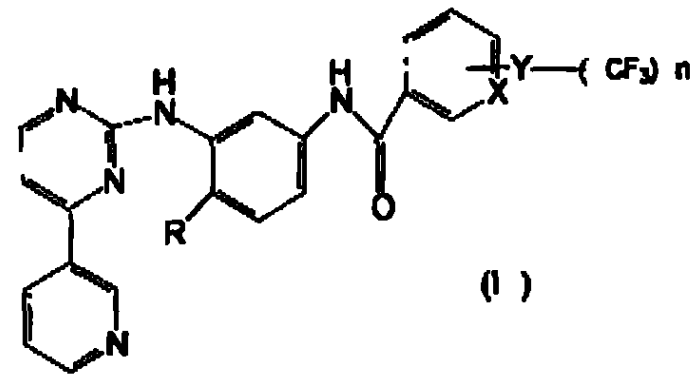
Advantages of the invention

25

1. Novel compounds of formula- I and novel intermediates are disclosed.
2. Novel compounds of formula-I have been found to be potentially useful therapeutic agents for treatment of CML as evidenced by *in vitro* and *ex-vivo* studies.

We Claim

1 Novel phenyl amino pyrido pyrimidines of general formula (I)



5

Wherein the symbols have the following meanings

Series A	Series B
X = CH	X = N
n = 1, 2	n = 1
R = H, Me	R = H, Me
Y = O(zero), S,	Y = O(zero), S,
SO, SO ₂	SO, SO ₂

and the pharmaceutically acceptable salts thereof

10

2 Novel compounds of the formula I as claimed in claim 1 wherein the trifluoro methyl group is bonded to the phenyl/pyridinyl at position 3 (when n = 1) and when two such groups are present, they are bonded at positions 3,5 (when n = 2)

15

3 Novel compound of the formula I as claimed in claims 1 & 2 wherein R represents methyl group and the trifluoromethyl group present in position 3 of the phenyl/pyridinyl ring (n=1, Series-A, Series-B) and when two such groups are present, bonding at position 3,5- is preferred (n=2, Series-A)

20

4 Novel compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 3 wherein R represents a methyl group and the trifluoromethyl group is present in position 3 and position 3,5-of the phenyl ring (n = 1 and 2, Series-A)

- 5 Novel (3-trifluoromethyl)-N- [4-methyl-3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents O(zero) and $n=1$
- 5 6. Novel (3 - Trifluoromethylthio)-N- [4-methyl-3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents S and $n=1$
- 10 7 Novel (3 -TrifluoromethylSulfinyl)-N- [4-methyl-3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents SO and $n=1$
- 15 8. Novel (3- Trifluoromethylsulfonyl)-N- [4-methyl-3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X represents CH, Y represents SO_2 and $n=1$
- 20 9 Novel (3,5 - Bis trifluoromethyl)-N- [4 - methyl - 3 - (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino) - phenyl] - benzamide of the formula I where R represents methyl, X represents CH, Y represents O(zero) and $n=2$ of novel compounds of the formula defined in claim 1
- 25 10 Novel [3,5 -Bis (Trifluoromethyl Thio)] -N- [4 - methyl - 3 - (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino) - phenyl] - benzamide of the formula I where R represents methyl, X represents CH, Y represents S and $n=2$ of novel compounds of the formula defined in claim 1
- 30 11 Novel [3,5 -Bis(Trifluoromethylsulfinyl)]-N- [4 - methyl - 3 - (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino) - phenyl] - benzamide of the formula I where R represents methyl, X represents CH, Y represents SO and $n=2$ of novel compounds of the formula defined in claim 1
- 12 Novel [3,5 -Bis(Trifluoromethyl Sulfonyl)]-N- [4 - methyl - 3 - (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino) - phenyl] - benzamide of the formula I where R

145
745

represents methyl, X represents CH, Y represents SO₂ and n=2 of novel compounds of the formula defined in claim 1

13 Novel (2-Trifluoromethyl)-N- [4-methyl-3- (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-
5 ylamino)-phenyl]-benzamide of the formula (I) where R represents methyl, X
represents CH, Y represents O(zero) and n=1 of novel compounds of the
formula defined in claim 1

14 Novel (6-Trifluoromethyl)-N- [4-methyl- 3 - (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-
10 ylamino)-phenyl]-Nicotinamide of the formula (I) where R represents
methyl, X represents N, Y represents O(zero) and n=1 of novel compounds of
the formula defined in claim 1

15 Novel (5-Trifluoromethyl)-N- [4-methyl- 3 - (4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-
15 ylamino)-phenyl]-Nicotinamide of the formula (I) where R represents
methyl, X represents N, Y represents O(zero) and n=1 of novel compounds of
the formula defined in claim 1

16 Novel (3-Trifluoromethyl)-N- [4-methyl- 3 - (4-pyridin-3-yl-
20 pyrimidin-2- ylamino)-phenyl]-Nicotinamide of the formula (I) where R
represents methyl, X represents N, Y represents S and n=1 of novel
compounds of the formula defined in claim 1

17 Novel (5-Trifluoromethylsulfinyl)-N- [4-methyl- 3 - (4-pyridin-3-yl-
pyrimidin-2- ylamino)-phenyl]-Nicotinamide of the formula (I) where R
25 represents methyl, X represents N, Y represents SO and n=1 of novel
compounds of the formula defined in claim 1

18 Novel (5-Trifluoromethylsulfonyl)-N- [4-methyl- 3 - (4-pyridin-3-yl-
pyrimidin-2- ylamino)-phenyl]-Nicotinamide of the formula (I) where R
30 represents methyl, X represents N, Y represents SO₂ and n=1 of novel
compounds of the formula defined in claim 1

19. Novel process for the preparation of intermediate (3-Trifluoromethyl)-N-
(4-methyl-3-nitro-phenyl)- benzamide of the formula (XIII) where R

represents methyl, X represents CH, Y represents O(zero) and n=1 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

- 20 Novel intermediate (3- Trifluoromethylthio)-N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents C11, Y represents S and n=1, useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1
- 21 Novel intermediate (3- Trifluoromethylsulfinyl)-N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)- benzamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents CH, Y represents SO and n=1, useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1
- 22 Novel intermediate (3- Trifluoromethylsulfonyl)-N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)- benzamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents CH, Y represents SO₂ and n=1, useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1
- 23 Novel (3,S-Bis Trifluoromethyl) -N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide (XIII) where R represents methyl, X represents CH, Y represents O(zero) and n=2 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1
- 24 Novel [3,5- Bis (Trifluoromethyl Thio)] -N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide (XIII) where R represents methyl, X represents C11, Y represents S and n=2, useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1
- 25 Novel [3,5- Bis (Trifluoromethyl Sulfonyl)] -N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide (XIII) where R represents methyl, X represents C11, Y represents SO and n=2, useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

26. Novel [3,5-Bis (Trifluoromethyl Sulfonyl)] -N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide (XIII) where R represents methyl, X represents CH, Y represents SO₂ and n=2 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

5

27 Novel intermediate (2- Trifluoromethyl)-N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents CH, Y represents O(zero) and n=1 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

10

28 Novel (6-Trifluoromethyl) -N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)- Nicotinamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents N, Y represents O(zero) and n=1 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

15

29 Novel (5-Trifluoromethyl) -N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)- Nicotinamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents N, Y represents O(zero) and n=1 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

20

30 Novel (5- Trifluoromethylthio) -N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)- Nicotinamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents N Y represents S and n=1 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

25

31 Novel (5- Trifluoromethylsulfinyl) -N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)- Nicotinamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents N, Y represents SO and n=1 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

30

32. Novel (5- Trifluoromethylsulfonyl) -N- (4-methyl-3-nitro-phenyl)- Nicotinamide of the formula (XIII) where R represents methyl, X represents

10

N, Y represents SO_2 and $n=1$ useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

- 33 Novel process for the preparation of the intermediate (3- Trifluoromethyl) -
5 N- (3-amino-4-methyl-phenyl)-benzamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents CH_3 , Y represents O(zero) and $n=1$, useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1
- 34 Novel (3- Trifluoromethylthio) -N- (3-amino-4-methyl-phenyl)-benzamide
10 of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents CH_3 , Y represents S and $n=1$, useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1
- 35 Novel (3- Trifluoromethylsulfinyl) -N- (3-amino-4-methyl-phenyl)-
15 benzamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents CH_3 , Y represents SO and $n=1$, useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1
36. Novel (3- Trifluoromethylsulfonyl) -N- (3-amino-4-methyl-phenyl)-
20 benzamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents CH_3 , Y represents SO_2 and $n=1$ useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1
- 37 Novel (3,5-Bis Trifluoromethyl)-N- (3-amino-4-methyl-phenyl))-benzamide
25 (XIV) where R represents methyl, X represents CH_3 , Y represents O(zero) and $n=2$ useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1
38. Novel [3,5-Bis (Trifluoromethylthio)]-N- (3-amino-4-methyl-phenyl))-
30 benzamide (XIV) where R represents methyl, X represents CH_3 , Y represents S and $n=2$ useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

39 Novel [3,5-Bis (Trifluoromethylsulfonyl)]-N- (3-amino-4-methyl-phenyl)-benzamide(XIV) where R represents methyl, X represents CH, Y represents SO and n =2 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

5

40 Novel [3,5-Bis(Trifluoromethylsulfonyl)]-N- (3-amino-4-methyl-phenyl) -benzamide (XIV) where R represents methyl, X represents CH, Y represents SO₂ and n =2 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

10

41 Novel (2-Trifluoromethyl) -N- (3-amino-4-methyl-phenyl)-benzamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents CH, Y represents O (zero) and n=1 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

15

42 Novel (6 - Trifluoromethyl) -N- (3 - amino- 4 - methylphenyl) - Nicotinamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents N, Y represents O(zero) and n=1 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

20

43 Novel (5 - Trifluoromethyl) - N- (3 - amino- 4 - methyl - phenyl) - Nicotinamide of the formula (XIV) where R represents methyl, X represents N, Y represents O(zero) and n=1 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

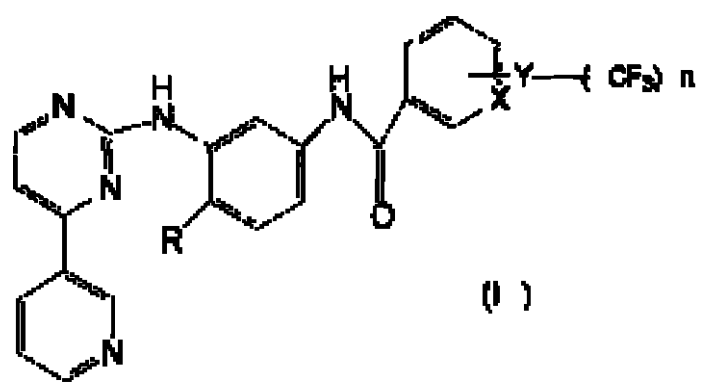
25

44 Novel (3,5-Bis-Trifluoromethyl) - N - (3-guandino - 4 - methyl - phenyl) -benzamide (XV) where R represents methyl, X represents CH and n=2 useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

30

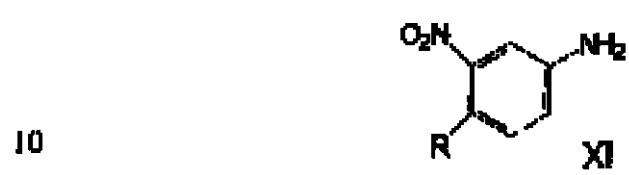
45 Novel (3-Trifluoromethyl) - N - (3-guandino-4-methyl-phenyl) - 4 -benzamide of the formula (XV), where R represents methyl, X represents CH, Y represents O(zero) and n=1, useful for the preparation of novel compounds of the formula defined in claim 1

- 46 Novel (3- Trifluoromethylthio) - N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl) - 4
-benzamide of the formula (XV), where R represents methyl, X represents
CH, Y represents S and n=1, useful for the preparation of novel compounds
5 of the formula defined in claim 1
- 47 Novel (3- Trifluoromethylsulfinyl) - N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl) - 4
-benzamide of the formula (XV), where R represents methyl, X represents
CH, Y represents SO and n=1, useful for the preparation of novel compounds
10 of the formula defined in claim 1
48. Novel (3- Trifluoromethylsulfonyl) - N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl) - 4
-benzamide of the formula (XV), where R represents methyl, X represents
CH, Y represents SO₂ and n=1, useful for the preparation of novel
15 compounds of the formula defined in claim 1
- 49 Novel (2-trifluoromethyl) - N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl) -) -
benzamide of the formula (XV), where R represents methyl, X represents CH
and n=1 useful for the preparation of novel compounds of the formula
20 defined in claim 1
- 50 Novel (6-trifluoromethyl) - N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl) -
Nicotinamide of the formula (XV), where R represents methyl, X represents
N and n=1 useful for the preparation of novel compounds of the formula
25 defined in claim 1
- 51 Novel (5-trifluoromethyl) - N - (3-guanidino-4-methyl-phenyl)
-Nicotinamide of the formula (XV), where R represents methyl, X
represents N and n=1 useful for the preparation of novel compounds of the
30 formula defined in claim 1
- 52 A process for the preparation of novel phenylamino pyrimidines of the
formula I,
Wherein the symbols have the meaning given below

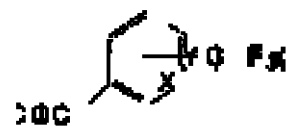


Series A	Series B
$X = CH$	$X = N$
$n = 1, 2$	$n = 1$
$R = H, Me$	$R = H, Me$
$Y = O(zeno), S, SO_2$	$Y = O(zeno), S, SO_2$

5 and their pharmaceutically acceptable acid addition salts which comprises
(i) Condensing 4-methyl-3-nitroaniline of the formula (XI)

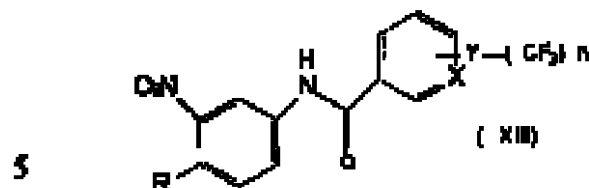


wherein R represents hydrogen or methyl with trifluoromethyl aryl chlorides of the
(formula (XII))



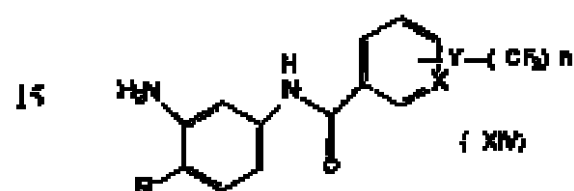
n represents 1 or 2 and X represents N or H and Y represents O
(zeno), S, SO, SO₂ in the presence of chloro hydrocarbon solvent
and a base at a temperature in the range of 30 to 40 Deg C to yield
the novel intermediate nitro trifluoromethyl aryl amides of the
(formula (XIII))

20



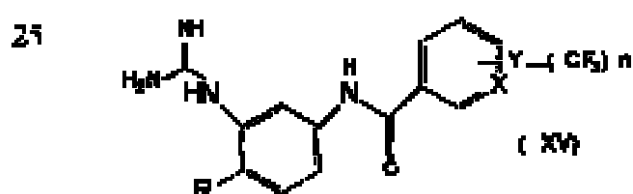
where R, n, X and Y have the meanings given above

- 10 (u) Reducing the resulting novel compounds of the formula (XIII) using a metal - acid reducing agent at a temperature in the range of 0-5°C to yield the novel intermediate amino trifluoromethyl aryl amides of the formula (XIV)



where R, n, X and Y have the meanings given above

- 20 (vi) Condensing the compounds of the formula (XIV) with cyanamide (CNNH₂) at a temperature in the range of 60 to 95°C in the presence of polar solvent and an inorganic acid to yield the novel intermediate salts of guanidino trifluoromethyl aryl amides of formula (XV)



- 30 where R, n, X and Y have the meanings given above and

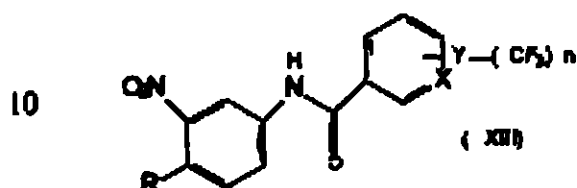
- (v) Condensing the novel compounds of the formula (XV) with a compound of formula (XVI) in the presence of a base and at a temperature in the range of 30

to 40 Deg C to yield the novel compounds of general formula (I) where R, n, X are as defined above

and if desired converting the novel compounds of the formula I into pharmaceutically acceptable salts by conventional methods

5

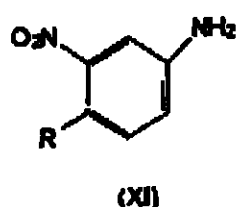
53 A process for the preparation of novel nitro trifluoromethyl aryl amides of the formula (XIII)



Useful as an intermediate for the preparation of novel compound of the formula I which comprises

15

Condensing 4-methyl-3-nitroaniline of the formula (XI)

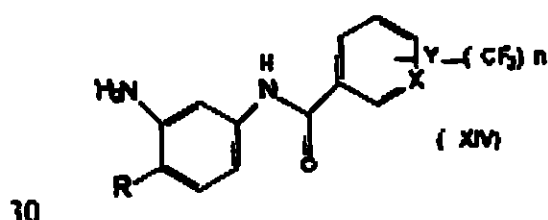


wherein R represents hydrogen or methyl with trifluoro methyl aryl chlorides of the formula (XII), n represents 1 or 2 X represents N or H and Y represents O (zero), S, SO, SO₂ in the presence of chloro hydrocarbon solvent and a base at a temperature in the range of 30 to 40 Deg C to yield the novel intermediate nitro trifluoromethyl aryl amides of the formula (XIII)

20

54 A process for the preparation of novel amino trifluoromethyl aryl amides of the formula (XIV)

25

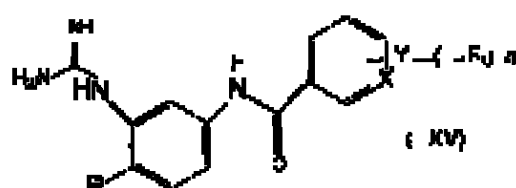


where R, X, n and Y have the meanings given above.

useful for the preparation of novel compounds of the formula I which comprises

- reducing the novel compounds of the formula (XIII) using a metal - acid
 5 reducing agent at a temperature in the range of 0-5°C to yield the novel compounds of the formula XIV

- 55 A process for the preparation of novel salts of guanidino trifluoromethyl
 10 aroyl amides of formula (XV)



- 15 where R and n have the meanings given above, useful as an intermediate for the preparation of new compounds of the formula I which comprises condensing the compounds of the formula (XIV) with cyanamide (CNNH₂) at a temperature in the range of 60 to 95°C in the presence of polar solvent and an
 20 inorganic acid to yield the novel intermediate of formula (XV)

56. A process as claimed in claims 52 to 54 wherein the chloro hydrocarbon
 solvent used in step (i) is selected from-Chloroform, Methylene chloride or
 ethylene chloride, preferably chloroform
 25
 57 A process as claimed in claims 52 to 56 wherein the base used in step (i) is
 selected from triethyl amine, dipropyl amine or diisopropyl amine preferably
 triethyl amine and the temperature may be preferably in the range of 30 to 40
 - Deg C

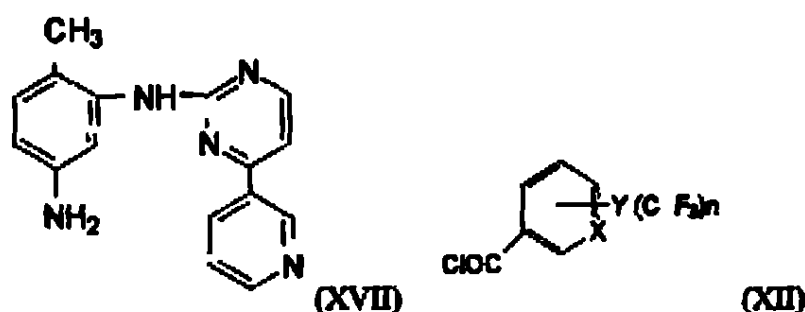
- 30
 58 A process as claimed in claims 52 to 57 wherein the metal - acid reducing
 agent used in step (ii) for reducing the novel compound of the formula-XIII is
 selected from stannous chloride / Concd HCl iron , Concd HCl, Zinc-
 Concd HCl , preferably stannous chloride Concd HCl

59 A process as claimed in claims 52 to 58 wherein the polar solvent used in step (iii) is selected from n-propanol, isopropanol, ethanol, n-butanol or their mixtures preferably n-butanol

5

60 A process as claimed in claims 52 to 59 wherein the base such as potassium hydroxide or sodium hydroxide, preferably is used in step (iv) & the temperature is in the range of 90 to 95 deg C

10 61 A process for the preparation of compounds of the general formula I as defined above which comprises



15 Condensing N- (5-amino-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine amine of the formula (XVII) with trifluoro methyl aryl chlorides of the formula (XII) to yield the novel compounds of general formula (I)

20 62 Novel pharmaceutical composition containing compounds of the formula I as defined along with pharmaceutically acceptable carriers that are suitable for topical, enteral, for example oral or rectal, or parental administration

25 63 Novel pharmaceutical composition as claimed in claim 62 wherein the pharmaceutically acceptable carriers are selected from inorganic or organic, solid or liquid

- 64 Novel pharmaceutical composition as claimed in claims 62 & 63 wherein the, in addition, the composition contains one or more excipients or adjuvants.
- 5 65 Novel pharmaceutical composition as claimed in claims 62 to 64 wherein the composition contains diluents, such as microcrystalline cellulose, microfine cellulose, lactose, starch, pregelatinized starch, calcium carbonate, calcium sulfate, sugar, dextrates, dextrin, dextrose, dibasic calcium phosphate dihydrate, tribasic calcium phosphate, kaolin, magnesium carbonate, 10 magnesium oxide, maltodextrin, mannitol, polymethacrylates, potassium chloride, powdered cellulose, sodium chloride, sorbitol and talc
- 15 66. Novel pharmaceutical composition as claimed in claim 62 to 65 wherein the composition contains binders such as acacia, alginate acid, carbomer, carboxymethylcellulose sodium, dextrin, ethyl cellulose, gelatin, guar gum, hydrogenated vegetable oil, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, liquid glucose, magnesium aluminum silicate, maltodextrin, methylcellulose, polymethacrylates, povidone (e.g. 20 Kollidon®, Pladone®), pregelatinized starch, sodium alginate and starch
- 25 67 40 Novel pharmaceutical composition as claimed in claims 62 to 66 wherein the composition contains flavoring agents and flavor enhancers such as maltol, vanillin, ethyl vanillin, menthol, citric acid, fumaric acid, ethyl maltol, and tartaric acid
- 68 Novel pharmaceutical composition as claimed in claims 62 to 67 wherein the composition contains pharmaceutically acceptable colorants
- 30 69 Novel intermediates of the formulae (XIII) to (XV) useful for the preparation of novel compounds of the formula I as defined in claim 1 substantially as herein described with reference to the Examples 1,3,5,7, 9 & 11

- 70 A process for the preparation of novel intermediates of the formulae (XIII)
to (XIV) useful for the preparation of novel compounds of the formula I as
defined in claim 1 substantially as herein described with reference to the
Examples
- 5 13, 5, 7, 9 & 11
- 71 Novel compounds of the formula I defined above substantially as herein
described with reference to the Examples 1 to 13
- 10 72 A process for the preparation of novel compounds of the formula I defined
above substantially as herein described with reference to the Examples 1 to
13
73. Novel pharmaceutical composition substantially as herein described with
15 reference to Example 14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
R.D. 07-432013-00000-0000
P.O. 2013-03-29 15:30 PM LBO AZUQUECALZAPAL
NO 11 PALENQUE
LBO 3/9 PASADAJUNALI
ACT 411 PRESENTACION POROS 134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 07 - 25,933
FECHA MARZO 29 DE 2007

0000 CONSIGNACION 0000

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO PINEDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00116-6	64915384	29/03/2007	2,949,000 00

0000 CONCEPTO 0000

CANT. MONETARIO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01 01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL DE DISENOS INDUS	482,000 00
	TOTAL	482,000 00

SON CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión 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 grafica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación grafica 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
Corrutador 3 82 08 40
Fax 360 52 20
E-mail pic@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C , Colombia

760

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO BONILLA JERONIMO

REFERENCIA	Radicación No	7 32013
	Solicitud internacional	PCT/IN2005/000243
	Fecha inicio fase nacional	09/04/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	060- 8885

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

- 1 Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art 36 2 b) del tratado PCT
- 2 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486 Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil
- 3 La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5 2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.

Continúa en la página siguiente

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

767

Radicación No 7 32013



ALIX CARMENA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 JUL 2007
adpall