



No. 07-129351-00000-0000

Dep. 2023 NUECREAG. ONI
Dep. 378 FASINACIONAL
Folios 87

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000195

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección: One Franklin Plaza, P.O. Box 7929,
Philadelphia, PA 19101

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/022385 Fecha Junio 8, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/135712 Fecha Diciembre 21, 2006

6

Título (54) (5Z)-5-(6-QUINOXALINILMETILIDENO)-2-[(2,6-DICLOROFENIL)AMINO]-
1,3-TIAZOL-4(5H)-ONA

7

Clasificación Internacional (51) G06Q 30/00

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 08, 2005

(31) Número de Solicitud

60/688.671

11-726 741

9

Comprobante de pago No. 07- 96.113

Fecha Noviembre 26, 2007

0

ANEXOS

X

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

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

X

Poderes, si fuere el caso. Adjunto Copia simple. Ver expediente No. 06-003174.

X

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

Declaraciones.

X

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

X

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

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

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

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

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

Arte final 12 x 12.

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

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

X

Otros. Búsqueda Internacional

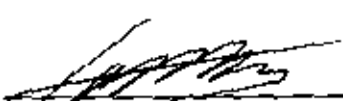
1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/ US2006/022385

13
34

KEVIN J. DUFFY, [GB/US];
1250 South Collegeville Road,
Collegeville, PA 19426
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Gran Bretaña

DUKE M. FITCH, [US/US];
1250 South Collegeville Road,
Collegeville, PA 19426
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

BETH A. NORTON, [US/US];
5 Moore Drive,
Durham, NC 27709
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

44

RECEIBO DE PAGO
Nº 000176089-2
FECHA 26/11/2007
VALOR 5.090.000,00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 97 - 96,113
FECHA : NOVIEMBRE 26 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
DLARTE RAISSEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	57993475	26/11/2007	5.090.000,00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham Corporation, firmado por James Kerr Milligan.

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229470
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C
Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Yo, el infrascrito, JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma "P. Giddings" suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.

[Handwritten signature]

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **14 August 2003**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G229470**

9. Stamp:
timbre: 10. Signature: **J. Garbrah**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
Fax: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, United States of America
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

Box No. VIII(b) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(b) to (v) in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51b/c.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/US2006/02385 22385

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

Inventor DUFFY, Kevin J., address 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 to
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, dated 10 August 2006

Inventor FITCH, Duke M., address address 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 to
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, dated 10 August 2006

Inventor NORTON, Beth A., address 5 Moore Drive, Durham, NC 27709 to SMITHKLINE BEECHAM
CORPORATION, dated 27 July 2006

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(b)".

Box No. VIII(ii) **DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY**

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VII, VIII(i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII(ii) and 51bis.1(a)(ii)

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)):

in relation to this international application, PCT/US2006/002385 22386

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION is entitled to claim priority of earlier application No. 60/688,671 filed in the United States of America by virtue of the following:

An assignment from Inventor DUFFY, Kevin J., address 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 to SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, dated 10 August 2006

An assignment from Inventor FITCH, Duke M., address address 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 to SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, dated 10 August 2006

An assignment from Inventor Inventor NORTON, Beth A., address 5 Moore Drive, Durham, NC 27709 to SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, dated 27 July 2006

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Box No. VII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VII(i) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/US2006/002385 22385

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

Inventor DUFFY, Kevin J., address 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 to
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, dated 10 August 2006

Inventor FITCH, Duke M., address address 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 to
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, dated 10 August 2006

Inventor NORTON, Beth A., address 5 Moore Drive, Durham, NC 27709 to SMITHKLINE BEECHAM
CORPORATION, dated 27 July 2006

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VII(ii)".


PU61449

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: ARLENE ELIZABETH CANNON
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: ARLENE ELIZABETH CANNON, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE MONTGOMERY, ESTADO DE PENNSYLVANIA

CERTIFICO

5. EN HARRISBURG, PENNSYLVANIA
6. EL 16 DE NOVIEMBRE DEL 2007
7. POR: PEDRO A. CORTÉS, SECRETARIO DEL ESTADO DE PENNSYLVANIA
8. No. 200742560
9. SELLO: DEL ESTADO DE PENNSYLVANIA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)
Pedro A. Cortés.

TESTIFICACION NOTARIAL

Yo, ARLENE ELIZABETH CANNON, notaria pública comisionada en el Estado de Pennsylvania, condado de Montgomery, certifico por medio del presente que esta es una copia fiel y verdadera de la cesion ejecutada por la cual se presentó una solicitud de Patente a USSN 60/688671 presentada el 08 de Junio de 2005 y una Solicitud Internacional número PCT/US2006/022385 presentada el 08 de Junio de 2006, titulada "(5Z)-5-(6-QUINOXALINILMETILIDENO)-2-[(2,6-DICLOROFENIL)AMINO]-1,3-TIAZOL-4(5H)-ONA"

Fecha: 15 días del mes de Noviembre de 2007

(Firma)

ARLENE ELIZABETH CANNON

Upper Merion Twp., Condado de Montgomery
"Mi comisión expira el 21 de Mayo de 2009"

Sello del Notario

Arlene Elizabeth Cannon, Notaria Pública
Upper Merino Twp., Condado de Montgomery
"Mi comisión expira el 21 de Mayo de 2009"
Miembro de la Asociación de Notarios de Pennsylvania.

POR ESTE MEDIO, yo/nosotros **Kevin J. DUFFY** residente en 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 Estados Unidos de América, ciudadano del Reino Unido; **Duke M. FITCH** residente en 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 Estados Unidos de América, ciudadano de Los Estados Unidos de América; **Beth A. NORTON** residente en 5 Moore Drive, Dirham, North Carolina 27709 Estados Unidos de América, ciudadana de Estados Unidos de América; respectivamente hemos inventado o descubierto ciertas mejoras en **(5Z)-5-(6-QUINOXALINILMETILIDENO)-2-[(2,6-DICLOROFENIL)AMINO]-1,3-TIAZOL-4(5H)-ONA** a lo que se le llamará en adelante invención y mejoramientos por la cual se hizo una solicitud anterior # 60/688,671 presentada el 08 de Junio de 2005 en la oficina de Patentes y Marcas registradas de Los Estados Unidos de América y por la cual una PCT Solicitud Internacional fue presentada designando a Los Estados Unidos de América internacional y nombrado asignado como inventor, y en Los Estados Unidos solamente como solicitante/inventor.

PCT/US2006/022385 Presentada el 08 de Junio de 2006

POR ESTE MEDIO, **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**., una compañía incorporada en el Estado de Pennsylvania uno de los Estados Unidos de América, cuya oficina registrada se encuentra en One Franklin Plaza, PO Box 7929, Philadelphia, Pennsylvania, Estados Unidos de América, está decidida a adquirir todos los derechos, título e interés en y para dicha invención y mejoramientos, y en y para cualquier aplicación para dicha invención y mejoramientos y cualquier Cartas de Patentes para ser obtenidas en adelante, en todos los países, incluyendo Los Estados Unidos, sus territorios y posesiones;

AHORA, POR LO TANTO, a todos a quienes pueda interesar, hago (hacemos) saber que yo (nosotros) **Kevin J. DUFFY; Duke M. FITCH; Beth A. NORTON** por buena y onerosa consideración hacia mi/nosotros, el recibo de lo que en este se menciona, hemos vendido, asignado y transferido, y por la presente vendemos, asignamos y transferimos nuestro pleno derecho, título e interés en y por dicha invención y mejoramientos a la dicha **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, a través de todos Los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, y en y por dicha Solicitud y cualquier extensión, re-otorgamientos, continuaciones, continuaciones en parte, y cualquier división posterior, y en y todas las Cartas de Patente de Los Estados Unidos de América;

Y, mi (nuestro) derecho total, título e interés en y dichas invenciones y mejoramientos a **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, en todos los demás países del mundo, y en y cualquier solicitud en dichos otros países, y continuaciones – en – parte, adición de patentes, revalidación de patentes, patentes de importación, registros, y cualquier renovación, extensiones y divisiones de aquí en adelante, y en y cualquier y todas la Cartas de Patente de todos los países mencionados los cuales podrían emitir en dicha invención y mejoramientos incluyendo cualquier derecho previo bajo la Convención Internacional.

Y, yo/nosotros garantizamos que no hemos de conocimiento transmitido a otros dichos inventos, mejoramientos, solicitudes o patentes o ninguna licencia para usar el mismo o para hacer, utilizar o vender alguna parte o la utilización de dicho invento y mejoramiento y que yo (nosotros) hemos cedido por buen derecho la asignación del mismo a **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**;

Y, yo/nosotros los abajo firmantes **Kevin J. DUFFY; Duke M. FITCH; Beth A. NORTON** por la consideración mencionada, de ahora en adelante acordamos que yo/nosotros o mi/nuestros representantes legales, proveerán información y harán, ejecutarán y entregarán cualquier y todos los demás instrumentos por escrito, y cualquier y todo acto adicional, documentos de solicitud, cartas juramentadas, cesiones y otros documentos que puedan ser necesarios o deseados para mas efectivamente asegurar e invertir a dicha **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, sus sucesores y asignados, el derecho total, título e interés en y por dicha invención y mejoramientos, solicitudes, Cartas de Patentes, derechos, título e interés aquí vendidos, asignados y explicados, o intencionados a ser. *Esta asignación debe hacerse efectiva a partir del 08 de Junio de 2005.*

COMO TESTIGOS, Yo/nosotros hemos puesto nuestras manos y hemos estampado nuestras firmas en las fechas indicadas como se indica a continuación.

Firma ilegible _____ Fecha: Agosto 10 de 2006
Kevin J. DUFFY

Firma ilegible _____ Fecha: Agosto 10 de 2006
Duke M. FITCH

Firma ilegible _____ Fecha: Julio 27 de 2006
Beth A. NORTON

15

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by **ARLENE ELIZABETH CANNON**
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp ARLENE ELIZABETH CANNON, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Certified

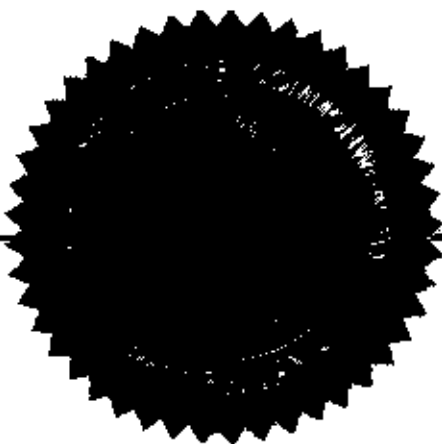
5. at Harrisburg, Pennsylvania
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200742560
9. Seal/Stamp

6. The 16th day of November, 2007

10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



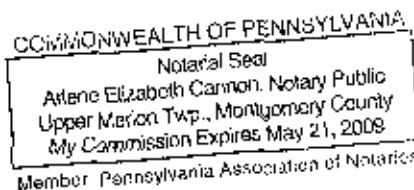
NOTARIAL CERTIFICATION

I, Arlene Elizabeth Cannon, a Notary Public commissioned in the Commonwealth of Pennsylvania, County of Montgomery, do hereby certify that *annexed hereto is a true and correct copy of the executed assignment pursuant to priority claimed from USSN 60/688671 filed 8 June 2005 and International Application No. PCT/US2006/022385 filed 8 June 2006, entitled "(5Z)-5-(6-QUINOXALINYLMETHYLIDENE)-2-[(2,6-DICHLOROPHENYL)AMINO]-1,3-THIAZOL-4(5H)-ONE"*

Date: 15 November 2007

Arlene Elizabeth Cannon

Upper Merion Twp., Montgomery County
My Commission Expires May 21, 2009



Assignment

WHEREAS, I/we **Kevin J. DUFFY** of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA, a citizen of the United Kingdom; **Duke M. FITCH** of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA, a citizen of United States of America; **Beth A. NORTON** of 5 Moore Drive, Durham, NC 27709 USA, a citizen of United States of America; respectively has/have invented or discovered certain improvements in **(5Z)-5-(6-QUINOXALINYLMETHYLIDENE)-2-[(2,6-DICHLOROPHENYL)AMINO]-1,3-THIAZOL-4(5H)-ONE** hereinafter referred to as said invention and improvements for which a priority application 60/688,671 was filed on 8 June 2005 in the United States Patent and Trademark Office and for which a PCT international application was filed designating the United States of America and naming assignor as inventor, and in the United States only applicant/inventor.

PCT/US2006/022385 Filed 8 June 2006

WHEREAS, **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, a company incorporated in the Commonwealth of Pennsylvania one of the United States of America, whose registered office is at One Franklin Plaza, PO Box 7929, Philadelphia, Pennsylvania, United States of America, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to said invention and improvements, and in and to any applications for said invention and improvements and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries, including the United States, its territories and possessions;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that I/we, **Kevin J. DUFFY; Duke M. FITCH, Beth A. NORTON** for good and valuable consideration unto me/us moving, the receipt whereof is hereby acknowledged, have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to said **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, throughout the United States of America, its territories and possessions, and in and to said application and any extensions, reissues, continuations, continuations-in-part, and any divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States of America;

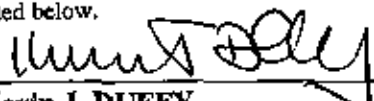
AND, my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, in all other countries throughout the world, and in and to any applications in said other countries, and continuations-in-part, patents of addition, revalidation patents, patents of importation, registrations, and any renewals, extensions and divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of said all other countries which may be granted on said invention and improvements including any priority rights under the International Convention.

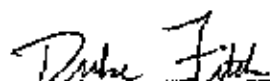
AND, I/we do hereby authorize and request the issue of any Letters Patent in the respective areas referred to, to said **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, as assignees of my/our whole right, title and interest in and to the same for the sole use and behoof of the said assignees, their successors and assigns as their interests appear herein;

AND, I/we warrant that I/we have not knowingly conveyed to others any right in said invention, improvements, applications or patents or any license to use the same or to make, use or sell anything embodying or utilizing said invention and improvements and that I/we have good right to assign the same to **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**;

AND, I/we the undersigned **Kevin J. DUFFY; Duke M. FITCH; Beth A. NORTON** for the consideration aforesaid, do hereby agree that I/we or my/our executors or legal representatives, will provide information and make, execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, application papers, affidavits, assignments and other documents which may be necessary or desirable to more effectually secure to and vest in said **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, their successors and assigns, the whole right, title and interest in and to the said invention and improvements, applications, Letters Patent, rights, title and interest hereby sold, assigned and conveyed, or intended so to be. *This assignment should be deemed effective as of 8 June 2005*

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s) indicated below.

 Aug. 10 2006
Inventor: **Kevin J. DUFFY** Date

 8/10/06
Inventor: **Duke M. FITCH** Date

 27-JUL-2006
Inventor: **Beth A. NORTON** Date

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT



(43) International Publication Date
21 December 2006 (21.12.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/135712 A2

(51) International Patent Classification:
G06Q 30/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/022385

(22) International Filing Date: 8 June 2006 (08.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/688,671 8 June 2005 (08.06.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadelphia, PA 19101 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DUFFY, Kevin, J.** [GB/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **FITCH, Duke, M.** [US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **NORTON, Beth, A.** [US/US]; 5 Moore Drive, Durham, NC 27709 (US).

(74) Agents: **DUSTMAN, Wayne, J.** et al.; **GLAXO-SMITHKLINE**, Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: (5Z)-5-(6-QUINOXALINYLMETHYLIDENE)-2-[(2,6-DICHLOROPHENYL)AMINO]-1,3-THIAZOL-4(5H)-ONE

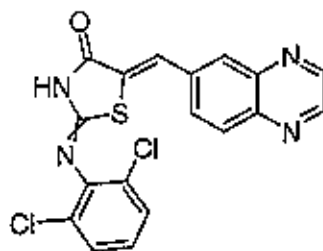
(57) Abstract: Invented is the compound (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one, and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof. Also invented are pharmaceutical compositions containing this compound, methods of preparing this compound and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof. Also invented are methods of using this compound as an inhibitor of hYAK3 proteins.



WO 2006/135712 A2

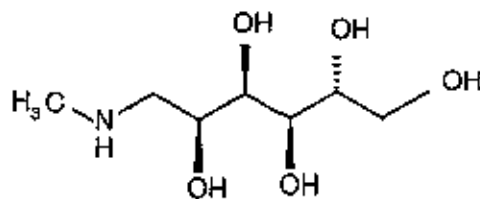
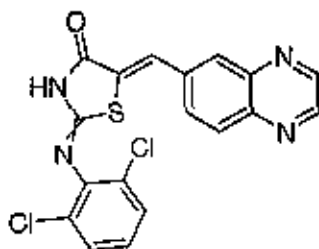
(5Z)-5-(6-QUINOXALINYLMETHYLIDENE)-2-[(2,6-DICHLOROPHENYL)AMINO]-1,3-THIAZOL-4(5H)-ONE

This invention relates to novel compounds useful for inhibiting the hYAK3 protein, specifically (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof. This compound is represented by Structure I:



(I).

This invention also relates to the meglumine salt of (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one and pharmaceutically acceptable hydrates and solvates thereof. This compound is represented by Structure II:



(II).

The compound of this invention, and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and prodrugs thereof, including the meglumine salt, are useful as inhibitors of the hYAK3 protein and for treating or preventing diseases of the erythroid and hematopoietic systems, particularly anemias.

Description of the Related Art

International Application No. PCT/US2003/037658, having an International filing date of November 18, 2003; which also has International Publication Number WO 2004/047760 and an International Publication date of June 10, 2004, describes

a group of thiazolidinone compounds which are indicated as having hYAK3 inhibitory activity and which are indicated as being useful in the treatment of deficiencies in hematopoietic cells, in particular in the treatment of deficiencies in erythroid cells.

- 5 International Application No. PCT/US2003/037658 does not specifically disclose (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one or its meglumine salt.

Brief Description of the Drawings

- 10 FIG. 1 is an infrared spectra of the (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one meglumine hydrate prepared in Example 2.

- FIG. 2 is an infrared spectra of the (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one meglumine hydrate prepared in
15 Example 3.

Detailed Description of the Invention

- The present invention is concerned with the novel compound (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one and
20 pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof (hereinafter - "Compound A"), processes for its preparation, pharmaceutical formulations comprising this compound as an active ingredient, and methods for treating or preventing diseases of the erythroid and hematopoietic systems with Compound A or a pharmaceutical formulation thereof.

- 25 The present invention is concerned with the novel compound (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one meglumine and pharmaceutically acceptable hydrates and solvates thereof (hereinafter - "Compound D"), processes for its preparation, pharmaceutical formulations comprising this compound as an active ingredient, and methods for
30 treating or preventing diseases of the erythroid and hematopoietic systems with Compound D or a pharmaceutical formulation thereof.

- It has been found that Compound A is advantageous over closely related compounds in International Application No. PCT/US2003/037658. The presently
Invented Compound A has significantly greater aqueous solubility and has
35 significantly increased bioavailability in vivo over the most closely related compounds in International Application No. PCT/US2003/037658.

While the thiazolidinone compounds disclosed in International Application No. PCT/US2003/037658 are useful as inhibitors of the hYAK3 protein, particularly in the treatment of deficiencies in hematopoietic cells in particular in the treatment of deficiencies in erythroid cells, Compound A has the added advantages of enhanced solubility and enhanced bioavailability.

Further, Compound D is useful in that it forms a crystalline compound that is physically and chemically stable. Because Compound D is physically and chemically stable, it is considered non-hygroscopic. Compound D is expected to exhibit solubility similar to Compound A (as the sodium salt) when tested as described in Example 5. Compound D demonstrated bioavailability in the Beagle dog. Suitably, Compound D is in the form of a hydrate. Suitably, Compound D is in the form of a monohydrate. Suitably, Compound D is in the form a monohydrate plus or minus 0.1 equivalent of water. Compound D may also form an anhydrate.

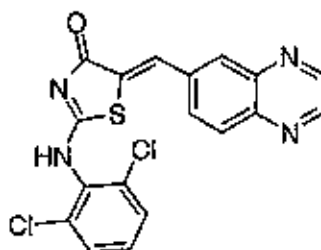
The compounds of this invention, Compound A, including compound D, are useful as inhibitors of the hYAK3 protein, particularly for treating or preventing diseases of the erythroid and hematopoietic systems. Compound A, including compound D, can be administered in a conventional dosage form prepared by combining Compound A, suitably Compound D, with a conventional pharmaceutically acceptable carrier or diluent according to techniques readily known to those of skill in the art, such as those described in International Application No. PCT/US2003/037658. The route of administration may be oral, parenteral or topical. The term parenteral as used herein includes intravenous, intramuscular, subcutaneous, intranasal, intrarectal, intravaginal or intraperitoneal administration. Oral administration is generally preferred.

As used herein, the term "effective amount" means that amount of Compound A, suitably Compound D, that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought, for instance, by a researcher or clinician. Furthermore, the term "therapeutically effective amount" means any amount which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention, or amelioration of a disease, disorder, or side effect, or a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder. The term also includes within its scope amounts effective to enhance normal physiological function.

By the term "treating" and derivatives thereof as used herein, is meant prophylactic and therapeutic therapy.

As used herein, the crisscrossed double bond indicated by the symbol "" denotes Z and/or E stereochemistry around the double bond. In other

words Compound A, including Compound D, can be either in the Z or E stereochemistry around this double bond, or Compound A, including Compound D, can also be in a mixture of Z and E stereochemistry around the double bond. Further, Compound A, including Compound D, may exist in one tautomeric form or in a mixture of tautomeric forms. An example of one alternative tautomeric form is shown below.



The present invention contemplates all possible tautomeric forms.

By the term "co-administering" and derivatives thereof as used herein is meant either simultaneous administration or any manner of separate sequential administration of Compound A and a further active ingredient or ingredients, known to be useful in treating diseases of the erythroid and hematopoietic systems, particularly anemias, including EPO or a derivative thereof. The term "co-administering" and derivatives thereof as used herein suitably refers to the simultaneous administration or any manner of separate sequential administration of Compound D and a further active ingredient or ingredients, known to be useful in treating diseases of the erythroid and hematopoietic systems, particularly anemias, including EPO or a derivative thereof. The term further active ingredient or ingredients, as used herein, includes any compound or therapeutic agent known to or that demonstrates advantageous properties when administered to a patient in need of treatment for diseases of the erythroid and hematopoietic systems, particularly anemias. Preferably, if the administration is not simultaneous, the compounds are administered in a close time proximity to each other. Furthermore, it does not matter if the compounds are administered in the same dosage form, e.g. one compound may be administered topically and another compound may be administered orally.

Because the novel compounds of the present invention are active as hYAK3 inhibitors they exhibit therapeutic utility in treating diseases of the erythroid and hematopoietic systems, including but not limited to, anemias due to renal insufficiency or to chronic disease, such as autoimmunity, HIV, or cancer, and

drug-induced anemias, myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, myelosuppression, and cytopenia.

Compound A, including Compound D, are useful in treating diseases of the erythroid and hematopoietic systems, particularly anemias. Such anemias include an anemia selected from the group comprising: aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. Such anemias also include those wherein the anemia is a consequence of a primary disease selected from the group consisting of: cancer, leukemia and lymphoma. Such anemias also include those wherein the anemia is a consequence of a primary disease selected from the group consisting of: renal disease, failure or damage. Such anemias include those wherein the anemia is a consequence of chemotherapy or radiation therapy, in particular wherein the chemotherapy is chemotherapy for cancer or AZT treatment for HIV infection. Such anemias include those wherein the anemia is a consequence of a bone marrow transplant or a stem cell transplant. Such anemias also include anemia of newborn infants. Such anemias also include those which are a consequence of viral, fungal, microbial or parasitic infection.

Compound A, including Compound D, are also useful for enhancing normal red blood cell numbers. Such enhancement is desirable for a variety of purposes, especially medical purposes such as preparation of a patient for transfusion and preparation of a patient for surgery.

Compound A, including Compound D, are tested for their ability to inhibit the hYAK3 kinase enzyme by known methods such as those described in International Application No. PCT/US2003/037658.

When tested in in vitro assays for hYAK3 kinase enzyme inhibition, Compound A, as the free acid and as the meglumine salt, exhibited an activity similar to Compound B (described herein) and Compound C (described herein).

The pharmaceutically active compounds of this invention are useful as a hYAK3 inhibitor, suitably in humans, in need thereof.

The present invention therefore provides a method of treating diseases of the erythroid and hematopoietic systems, particularly anemias and other conditions requiring hYAK3 inhibition, which comprises administering an effective amount of Compound A. Compound A also provides for a method of treating the above indicated disease states because of its ability to act as a hYAK3 inhibitor. The drug may be administered to a patient in need thereof by any conventional route of administration, including, but not limited to, intravenous, intramuscular, oral, subcutaneous, intradermal, and parenteral.

15 The present invention therefore provides a method of treating diseases of the erythroid and hematopoietic systems, particularly anemias and other conditions requiring hYAK3 inhibition, which comprises administering an effective amount of Compound D. Compound D also provides for a method of treating the above indicated disease states because of its ability to act as a hYAK3 inhibitor. The drug may be administered to a patient in need thereof by any conventional route of administration, including, but not limited to, intravenous, intramuscular, oral, subcutaneous, intradermal, and parenteral.

20 The pharmaceutically active compounds of the present invention are incorporated into a convenient dosage form such as a capsule, tablet, or injectable preparation. Solid or liquid pharmaceutical carriers are employed. Solid carriers include, starch, lactose, calcium sulfate dihydrate, terra alba, sucrose, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, and stearic acid. Liquid carriers include syrup, peanut oil, olive oil, saline, and water. Similarly, the carrier or diluent may include any prolonged release material, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or with a wax. The amount of solid carrier varies widely but, suitably, will be from about 25 mg to about 1 g per dosage unit. When a liquid carrier is used, the preparation will be in the form of a syrup, elixir, emulsion, soft gelatin capsule, sterile injectable liquid such as an ampoule, or an aqueous or nonaqueous liquid suspension.

The pharmaceutical preparations are made following conventional techniques of a pharmaceutical chemist involving mixing, granulating, and compressing, when necessary, for tablet forms, or mixing, filling and dissolving the ingredients, as appropriate, to give the desired oral or parenteral products.

25 Doses of the presently invented Compound A, including Compound D, in a pharmaceutical dosage unit as described above will be an efficacious, nontoxic quantity suitably selected from the range of 0.001 - 100 mg/kg of total body weight, suitably 0.001 - 50 mg/kg. When treating a human patient in need of hYAK3 inhibition, the selected dose is administered suitably from 1-6 times daily, orally or parenterally. Preferred forms of parenteral administration include topically, rectally, transdermally, by injection and continuously by infusion. Oral dosage units for human administration suitably contain from 0.05 to 3500 mg of Compound A, or Compound D, suitably from 0.5 to 1,000 mg of Compound A, or Compound D. Oral administration, which uses lower dosages is preferred. Parenteral administration, at high dosages, however, also can be used when safe and convenient for the patient. The above dosages relate to the preferred amount of Compound A and Compound D expressed as the free acid.

It will be recognized by one of skill in the art that the optimal quantity and spacing of individual dosages of Compound A, or Compound D, will be determined by the nature and extent of the condition being treated, the form, route and site of administration, and the particular patient being treated, and that such optimums can be determined by conventional techniques. It will also be appreciated by one of skill in the art that the optimal course of treatment, i.e., the number of doses of Compound A, or Compound D, given per day for a defined number of days, can be ascertained by those skilled in the art using conventional course of treatment determination tests.

10 The method of this invention of inducing hYAK3 inhibitory activity, suitably in humans, comprises administering to a subject in need of such activity an effective hYAK3 inhibiting amount of Compound A.

The method of this invention of inducing hYAK3 inhibitory activity, suitably in humans, comprises administering to a subject in need of such activity an effective hYAK3 inhibiting amount of Compound D.

15 The invention also provides for the use of Compound A in the manufacture of a medicament for use as a hYAK3 inhibitor.

The invention also provides for the use of Compound D in the manufacture of a medicament for use as a hYAK3 inhibitor.

20 The invention also provides for the use of Compound A in the manufacture of a medicament for use in therapy.

The invention also provides for the use of Compound D in the manufacture of a medicament for use in therapy.

25 The invention also provides for the use of Compound A in the manufacture of a medicament for use in treating diseases of the erythroid and hematopoietic systems, particularly anemias.

The invention also provides for the use of Compound D in the manufacture of a medicament for use in treating diseases of the erythroid and hematopoietic systems, particularly anemias.

30 The invention also provides for a pharmaceutical composition for use as a hYAK3 inhibitor which comprises Compound A and a pharmaceutically acceptable carrier.

The invention also provides for a pharmaceutical composition for use as a hYAK3 inhibitor which comprises Compound D and a pharmaceutically acceptable carrier.

The invention also provides for a pharmaceutical composition for use in the treatment of diseases of the erythroid and hematopoietic systems, particularly anemias, which comprises Compound A and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 The invention also provides for a pharmaceutical composition for use in the treatment of diseases of the erythroid and hematopoietic systems, particularly anemias, which comprises Compound D and a pharmaceutically acceptable carrier.

No unacceptable toxicological effects are expected when a compound of the invention is administered in accordance with the present invention.

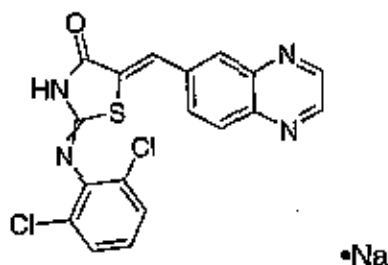
10 In addition, the pharmaceutically active compounds of the present invention can be co-administered with further active ingredients, such as other compounds known to treat diseases of the erythroid and hematopoietic systems, particularly anemias, or compounds known to have utility when used in combination with a hYAK3 inhibitor.

15 Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The following Examples are, therefore, to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present invention in any way.

EXAMPLE 1

Preparation of:

(5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-
1,3-thiazol-4(5H)-one sodium salt



25

a) 6-Methylquinoxaline. A suspension of 3,4-diaminotoluene (50.0 g; 0.409 mol.) and glyoxal (40% aq. soln.; 52.0 mL; 0.450 mol.) in water (150 mL) and CH₃CN (20.0 mL) was heated to 60 °C for 1h. Heating was then discontinued and brine (100 mL) was added. The solution was extracted with EtOAc (3 x 150 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification via distillation under reduced pressure (120 °C, 10 torr) provided 6-methylquinoxaline (48.0 g, 81%) as a clear, colorless oil. ¹H NMR (400

30

MHz, CDCl₃) δ ppm 2.61 (s, 3 H) 7.61 (dd, $J=8.59$, 1.77 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.00 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.79 (dd, $J=9.85$, 1.77 Hz, 2 H) MS(ES+) m/e 145 [M+H]⁺.

b) Quinoxaline-6-carbaldehyde. A suspension of 6-methylquinoxaline (8.0 g; 0.055 mol.) and selenium dioxide (6.77 g; 0.061 mol.) in 1,4-dioxane (5.0 mL) was irradiated at 200 °C for 30 min. in a Biotage Initiator microwave synthesizer. The above procedure was repeated five further times and the combined, cooled reaction mixtures were dissolved in CH₂Cl₂, filtered through a plug of celite, and concentrated *in vacuo*. Purification via flash column chromatography (silica gel, 20-50% ethyl acetate in hexanes) followed by crystallization from CH₂Cl₂ provided quinoxaline-6-carbaldehyde (40.0 g, 91%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.25 (s, 1 H) 8.95 (s, 2 H) 8.57 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H) 8.24 (dd, $J=8.6$, 1.5 Hz, 1 H) 8.20 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H). MS(ES+) m/e 159 [M+H]⁺.

c) 2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one. A suspension of N-(2,6-dichlorophenyl)thiourea (103.7 g; 0.469 mol.) and chloroacetic acid (48.8 g; 0.516 mol.) in glacial acetic acid (600 mL) was stirred and heated under reflux for 2 h. The stirred mixture was allowed to cool to 40 °C then treated dropwise with water (1 L) during which a pale-yellow precipitate formed. The suspension was then filtered and the precipitate washed with water (1 L) to afford the title compound (94.0 g; 79%) as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.10 (s, 2 H) 7.14 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 12.23 (s, 1 H).

d) (5Z)-2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-1,3-thiazol-4(5H)-one. A suspension of 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one (4.95 g; 0.019 mol.), quinoxaline-6-carbaldehyde (3.00 g; 0.019 mol.) and piperidine (1.88 mL; 0.019 mol.) in ethanol (10.0 mL) was stirred and irradiated at 150 °C for 30 min. in a Biotage Initiator microwave synthesizer. The above procedure was repeated seven further times and the combined, cooled reaction mixtures were poured into water (500 mL) and acidified with 1M aq. HCl (100 mL). The resulting suspension was filtered, washed with water and MeOH, and dried *in vacuo* to provide (5Z)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-1,3-thiazol-4(5H)-one (47.0 g, 88%) as a dull brown powder. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.11 (s, 1 H) 8.97 (s, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.17 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.96 (dd, $J=8.7$, 1.6 Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.25 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H). MS(ES+) m/e 401 [M+H]⁺.

29

29

e) (5Z)-2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-1,3-thiazol-4(5H)-one, sodium salt, 1.75 H₂O. A suspension of (5Z)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-1,3-thiazol-4(5H)-one (30.7 g; 0.076 mol.) in water (500 mL) was stirred and treated dropwise with 1M aq. NaOH solution (82.0 mL; 1.08 eq.). The mixture was then stirred and heated under reflux whereupon ethanol was added (100 mL) until complete dissolution occurs. The solution was allowed to cool slowly to room temp. (~ 4 h) and filtered to give (5Z)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-1,3-thiazol-4(5H)-one, sodium salt, 1.75 hydrate (27.1 g) as yellow needles. Mp. 250-255 °C (broad). Found: %C, 47.19; %H, 2.62; %N, 12.05; %Na, 5.06. C₁₉H₉Cl₂N₄OSNa 1.75 H₂O requires: %C, 47.52; %H, 2.75; %N, 12.32; %Na, 5.07.

EXAMPLE 2

Preparation of:

(5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one meglumine monohydrate

A suspension of (5Z)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-1,3-thiazol-4(5H)-one (10.5 mg; 0.0262 mmol.) in acetonitrile (225 µL) was heated to 50°C and treated with 1M aq. meglumine solution (28.8 µL; 1.1 eq.). The mixture was maintained at 50°C for approximately two hours then cooled to room temperature and stirred an additional two hours. Filtered and dried in vacuo at 50°C to give (5Z)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-1,3-thiazol-4(5H)-one, meglumine salt, approximately 1.0 equivalent of water (7.9 mg).

Differential Scanning Calorimetry (DSC) data on Compound D reveals two endothermic events; one at approximately 54°C and a second event at 158°C.

An infrared spectrum is provided in Figure 1 appended hereto.

EXAMPLE 3

Preparation of:

(5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one meglumine monohydrate

A suspension of (5Z)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-1,3-thiazol-4(5H)-one (5.07 g; 12.64 mmol.) in acetonitrile

(101 mL) was heated to 50°C. Seed crystals (seed crystals can be prepared as described in Example 2) were added, and the mixture was slowly treated with 1M aq. meglumine solution (13.3 mL; 1.05 eq.). The mixture was maintained at 50°C for approximately two hours then cooled to room temp. and stirred an additional two hours. Filtered and dried *in vacuo* at 50°C to give (5Z)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-1,3-thiazol-4(5H)-one, meglumine salt, approximately 1.0 equivalent of water (6.78 g).

Found: %C, 48.72; %H, 4.61; %N, 11.30. $C_{18}H_{10}Cl_2N_4OS \cdot C_7H_{17}NO_6 \cdot H_2O$ requires: %C, 48.86; %H, 4.76; %N, 11.40.

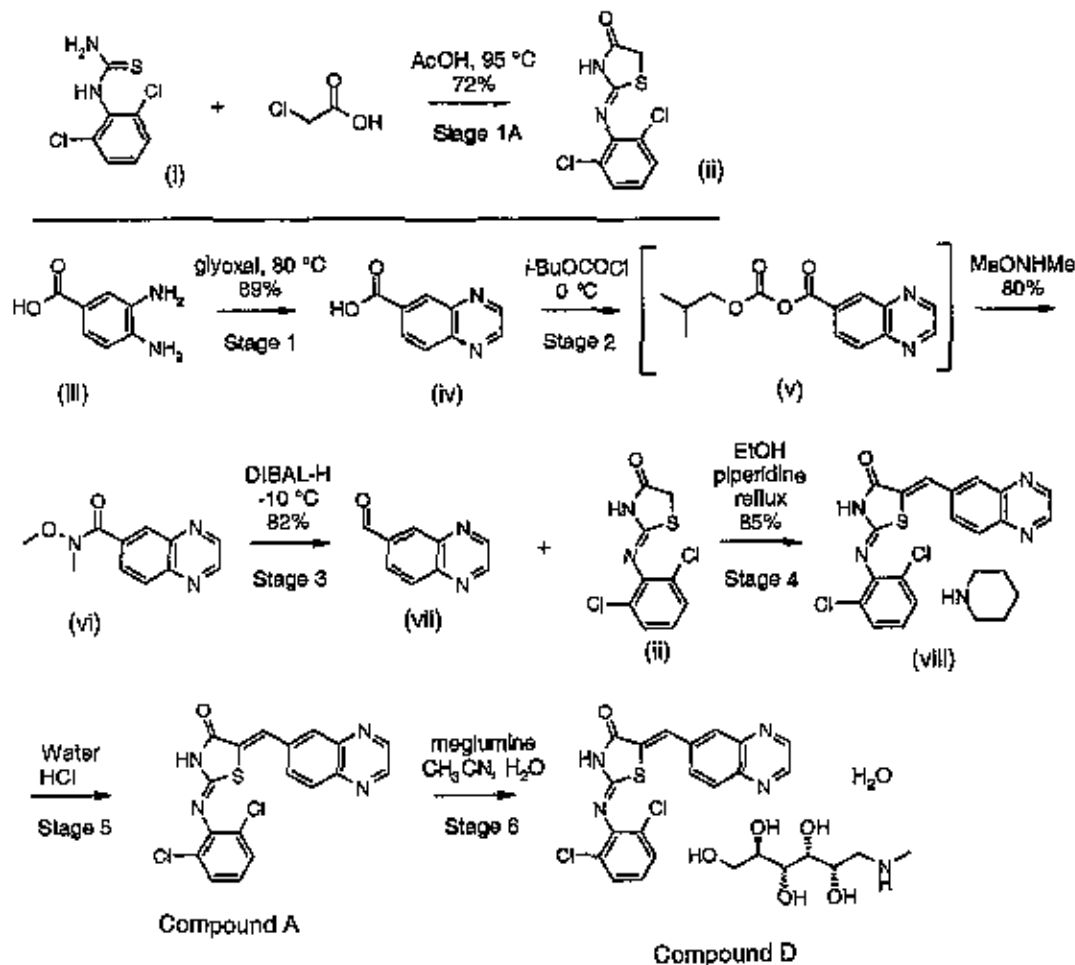
Differential Scanning Calorimetry (DSC) data on Compound D reveals three endothermic events; one at approximately 54°C, a second event at approximately 101°C, and a third event at approximately 160°C.

An Infrared spectrum is provided in Figure 2 appended hereto.

EXAMPLE 4
ALTERNATIVE PROCESS FOR THE PREPARING THE COMPOUNDS OF THE
INVENTION

5

PROCESS SCHEME



PROCESS DESCRIPTION

10

Stage 1A

Compound (i) is heated in acetic acid with chloroacetic acid at approximately 95°C. The mixture is cooled to 70°C, diluted with water, and cooled further to 25°C. The product Compound (ii) is filtered off, washed with water, and dried under vacuum at 40°C.

15

Stage 1

Compound (iii) is heated in ethanol and acetic acid with glyoxal at -75°C . The resulting suspension is cooled to 5°C and filtered. The resulting Compound (iv) wetcake is washed with cold ethanol and dried under vacuum at 50°C .

5

Stage 2

Compound (iv) is stirred as a suspension in THF at 0°C and treated with isobutylchloroformate followed by N-ethylmorpholine. To the resulting suspension is added N,O-dimethylhydroxyl amine hydrochloride. The suspension is partially concentrated and diluted with ethyl acetate. The resulting organic solution is washed with aqueous sodium bicarbonate and aqueous sodium chloride, partially concentrated, diluted with heptane, and partially concentrated again. The resulting suspension is cooled to 0°C , filtered, washed with cold heptane, and dried under vacuum at 50°C .

15

Stage 3

A solution of Compound (vi) in THF is treated with a solution of DIBAL-H in toluene at approximately -10°C . The mixture is quenched into aqueous hydrochloric acid and warmed to 20°C . The mixture is diluted with brine. The aqueous phase is removed and backextracted with ethyl acetate. The combined organics are washed with brine, partially concentrated, diluted with heptane, partially distilled again, diluted with heptane, cooled, and filtered. The resulting Compound (vii) wetcake is washed with heptane and dried under vacuum at 50°C .

Stage 4 / Stage 5

Compound (ii), Compound (vii), and piperidine are refluxed for ~ 48 h and the resulting mixture is cooled to 10°C . The resulting solid is filtered solid Compound (viii) is washed with ethanol. The intermediate product is slurried in ethanol and treated with aqueous hydrochloric acid at 20°C . The resulting suspension is filtered, washed with ethanol, water, and ethanol again. Compound A (as the free acid) wetcake is dried under vacuum at 50°C .

Stage 6

Compound A (1.0 eq.) (as the free acid) was suspended at room temperature in 20 vol acetonitrile. The reaction mixture was heated within 45 minutes to $T=50^{\circ}\text{C}$. 0.005 equiv of seeding crystals (seed crystals can be prepared as described in Example 2) were added at 50°C . 1.05 eq of N-methyl-D-glucamine (meglumine) dissolved in 2.6 vol water was added. After the addition, stirring was

continued for an additional two hours at 50°C. The reaction mixture was cooled down to 5°C within 60 minutes and stirring was continued an additional 30 minutes at 5°C. The suspension was filtered and washed two times with 5 vol of 5% water in isopropanol. The solid was then dried under reduced pressure ($\leq 100 - 50$ mbar) at 35°C and the water content was monitored regularly until it was $<4\%$ by KF (Note: $\sim 2.9\%$ is the theoretical hydrate). Compound D resulted.

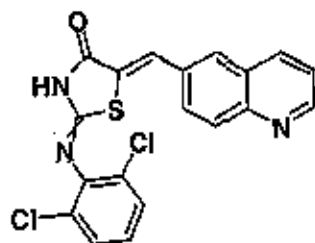
EXAMPLE 5

An anhydrous form of Compound D is prepared by drying a hydrated form of Compound D in an oven at 50°C for approximately 6 or more hours.

EXAMPLE 6

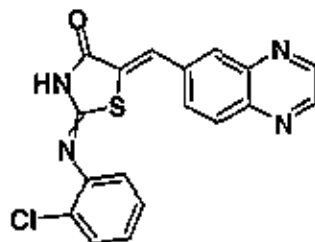
Relative Solubilities

The solubility of the sodium salt of Compound A: (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one sodium salt, was compared to what is considered to be the two most closely related compounds prepared in International Application No. PCT/US2003/037658. The first is the sodium salt of the compound of example 23 in International Application No. PCT/US2003/037658; 2-(2,6-dichloro-phenylimino)-5-(quinolin-6-ylmethylene)-thiazolidin-4-one sodium salt,



•Na,

hereinafter (Compound B). The second is the sodium salt of the compound of example 26 in International Application No. PCT/US2003/037658; 2-(2-chloro-phenylimino)-5-(quinoxalin-6-ylmethylene)-thiazolidin-4-one sodium salt,



•Na,

hereinafter (Compound C).

Compounds B and C can be prepared as described in International Application No. PCT/US2003/037658. The sodium salts of these compounds are prepared by methods well known in the art, such as described in Example 1e) above.

The solubility of each compound was determined as follows: two samples are prepared for each compound. One (the standard sample) contains the compound at a fixed concentration of 20 μ M in an aqueous/organic mixed solvent cocktail. The other (the test sample) contains the compound at a maximum total concentration of 200 μ M in pH 7.4, 0.05M phosphate buffer. The test sample is spun for 15 minutes to remove any undissolved solid. HPLC analyses are performed on these samples. The relative peak areas are used for computing the solubility. The sodium salt of each compound was used for the comparison. The data are summarized in Table 1 below.

Table 1

Solvent	Compound A •Na	Compound B •Na	Compound C •Na
Solubility at 25 deg	mg/ml	mg/ml	mg/ml
Water pH 7.4 (μ M)	31	6	0

EXAMPLE 7

Bioavailability

The sodium salt of Compound A was fed to male Sprague-Dawley rats by oral gavage in a formulation with 50% PEG-400, 10% ethanol, 40% of 40% (w/v) aqueous Encapsln in water at a dose of between 1 and 4 mg/kg (16 mL of dose solution per kg). Blood (120 microliters) was sampled at the following time intervals: 0, 20, 40, 60, 120, 180, 240, 360, 480, and 1440 min. The concentration of Compound A was quantified by LC/MS/MS analysis of an aliquot (25 microliters blood + 25 microliters water) of these samples and the overall blood exposure reported as the Dose-Normalized Area Under the Curve (DNAUC) from a concentration versus time plot and expressed in the units microgram hours per milliliter per minute per kilogram (μ g.h/mL/mg/kg). The oral exposures of the sodium salt of Compound B and the sodium salt of Compound C were quantified by the same method.

The data are summarized in Table 2 below.

Table 2

Dose (~ 1-4 mg/kg) Oral DNAUC rats (Sprague-Dawley) (ug.h/mL/min/kg)	Compound A •Na mg/ml	Compound B •Na mg/ml	Compound C •Na mg/ml
	1.02	0.49	0.34

5 The present invention includes within its scope pharmaceutical compositions comprising (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one, and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof, as the active ingredient, in association with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The present

10 invention includes within its scope pharmaceutical compositions comprising Compound D and/or pharmaceutically acceptable hydrates and solvates thereof, as the active ingredient, in association with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The compounds of this invention can be administered by oral or parenteral routes of administration and can be formulated in dosage forms appropriate for

15 each route of administration including capsules, tablets, pills, powders and granules. In such solid dosage forms, the active ingredient is admixed with at least one inert diluent. The oral dosage forms can also comprise, as is normal practice, additional substances other than inert diluents, e.g., lubricating agents, glidants and antioxidants. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage forms may also

20 comprise buffering agents. Tablets and pills can additionally be prepared for a sustained release.

Preparations according to this invention for parenteral administration include sterile aqueous solutions although nonaqueous suspensions of emulsions can be employed. Such dosage forms may also contain adjuvants such as preserving,

25 wetting, osmotic, buffering, emulsifying and dispersing agents. They may be sterilized by, for example, filtration through a bacteria retaining filter, by incorporating sterilizing agents into the compositions, irradiating the compositions or by heating the compositions.

The following examples further illustrate the pharmaceutical compositions

30 which are a feature of this invention.

EXAMPLE 8

Tablet Composition

Lactose, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, magnesium stearate and (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one are blended in the proportions shown in Table 3 below. The blend is then compressed into tablets,

Table 3

INGREDIENT	mg.
(5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one	8
microcrystalline cellulose	112
lactose	70
sodium starch glycolate	8
magnesium stearate	2

EXAMPLE 9

Injectable Parenteral Composition

An injectable form for administering (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one meglumine is produced by stirring 5.0 mg. of the compound in 1.0 ml. of normal saline.

Example 10

Capsule Composition

An oral dosage form for administering the present invention is produced by filling a standard two piece hard gelatin capsule with the ingredients in the proportions shown in Table 4, below.

Table 4

<u>INGREDIENTS</u>	<u>AMOUNTS</u>
(5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one meglumine	25 mg
Lactose	55 mg
Talc	16 mg
Magnesium Stearate	4 mg

What is claimed is:

1. The compound (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one.
5
2. Pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs of the compound of claim 1.
3. The compound (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one meglumine.
10
4. Pharmaceutically acceptable hydrates and solvates of the compound of claim 3.
5. The monosodium salt of the compound of claim 1.
15
6. The monosodium salt according to claim 5 as a hydrate.
7. The compound of claim 6 where the hydrate contains less than 5.25 waters of solvation.
20
8. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
9. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug of the compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
25
10. The compound according to claim 3 as a hydrate.
30
11. The compound of claim 10 where the hydrate is a monohydrate.
12. The compound of claim 11 where the hydrate contains 1 water of solvation plus or minus 10%.
35
13. The compound of claim 11 where the hydrate contains less than 1 water of solvation.

14. The compound of claim 3 as an anhydrate.

15. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 3 and
5 a pharmaceutically acceptable carrier.

16. A pharmaceutical composition comprising pharmaceutically acceptable
hydrates and solvates of the compound of claim 3 and a pharmaceutically
acceptable carrier.
10

17. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 4 and
a pharmaceutically acceptable carrier.

18. A process for preparing a pharmaceutical composition containing a
15 pharmaceutically acceptable carrier or diluent and an effective amount of the
compound of claim 1, which process comprises bringing the compound of claim 1
into association with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

19. A process for preparing a pharmaceutical composition containing a
20 pharmaceutically acceptable carrier or diluent and an effective amount of a
pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate and/or pro-drug of the compound
of claim 1, which process comprises bringing the pharmaceutically acceptable salt,
hydrate, solvate and/or pro-drug of the compound of claim 1, into association with a
pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

20. A process for preparing a pharmaceutical composition containing a
pharmaceutically acceptable carrier or diluent and an effective amount of the
compound of claim 3, which process comprises bringing the compound of claim 3
into association with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
25

21. A process for preparing a pharmaceutical composition containing a
pharmaceutically acceptable carrier or diluent and an effective amount of a
pharmaceutically acceptable hydrate, solvate and/or pro-drug of the compound of
claim 3, which process comprises bringing the pharmaceutically acceptable
35 hydrate, solvate and/or pro-drug of the compound of claim 3, into association with a
pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

22. A method of inhibiting hYAK3 in a subject; comprising, administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound of claim 1, and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

5 23. The method of claim 22 wherein the subject is a human.

24. A method of inhibiting hYAK3 in a subject; comprising, administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound of claim 3, and/or pharmaceutically acceptable hydrates and solvates thereof.

10

25. The method of claim 24 wherein the subject is a human.

15

26. A method of treating or preventing deficiencies in hematopoietic cells, in particular in the treatment of deficiencies in erythroid cells, by administering to a subject a therapeutically effective amount of the compound of claim 1, and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof and one or more of pharmaceutically acceptable carriers, diluents and excipients.

20

27. A method of claim 26 in which deficiencies of the erythroid and hematopoietic systems are selected from the group consisting of: anemia, aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, myelosuppression, and cytopenia.

25

28. A method of treating or preventing deficiencies in hematopoietic cells, in particular in the treatment of deficiencies in erythroid cells, by administering to a subject a therapeutically effective amount of the compound of claim 3, and/or pharmaceutically acceptable hydrates, solvates and pro-drugs thereof and one or more of pharmaceutically acceptable carriers, diluents and excipients.

30

29. A method of claim 28 in which deficiencies of the erythroid and hematopoietic systems are selected from the group consisting of: anemia, aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, myelosuppression, and cytopenia.

35

30. A method of treating or preventing diseases selected from the group consisting of: anemia, aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, myelosuppression, and cytopenia; comprising, administering to a subject a therapeutically effective amount of the compound of claim 1, and/or

pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof and one or more of pharmaceutically acceptable: carriers, diluents and excipients.

31. A method of treating or preventing diseases selected from the group consisting of: anemia, aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, myelosuppression, and cytopenia; comprising, administering to a subject a therapeutically effective amount of the compound of claim 3, and/or pharmaceutically acceptable hydrates and solvates thereof and one or more of pharmaceutically acceptable: carriers, diluents and excipients.

10

32. The method of claim 27 wherein the subject is a human.

33. The method of claim 29 wherein the subject is a human.

15

34. A method of treating deficiencies of the hematopoietic system, in a subject in need thereof, which comprises: administering to such subject a therapeutically effective amount of

a) the compound claim 1 and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof; and

20

b) EPO or a derivative thereof.

35. A method of treating deficiencies of the hematopoietic system, in a subject in need thereof, which comprises: administering to such subject a therapeutically effective amount of

25

a) the compound claim 3 and/or pharmaceutically acceptable hydrates and solvates thereof; and

b) EPO or a derivative thereof.

30

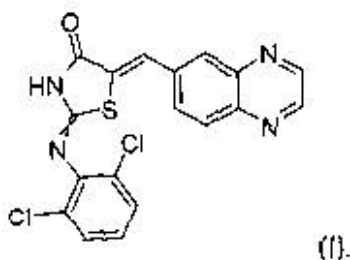
36. The compound of claim 3 in a crystalline form.

37. The compound of claim 36 having the IR spectrum of Figure 3.

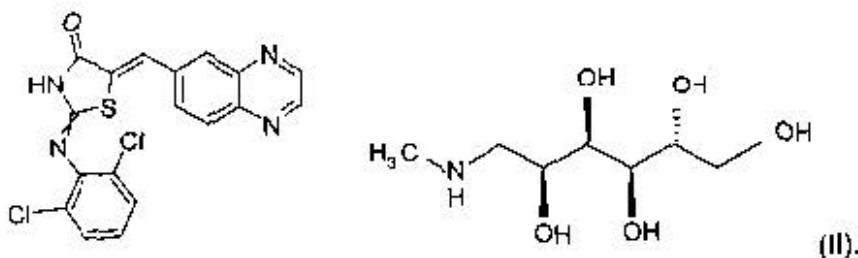
(5Z)-5-(6-QUINOXALINILMETILIDENO)-2-[(2,6-DICLOROFENIL)AMINO]-
1,3-TIAZOL-4(5H)-ONA

5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos útiles para inhibir la proteína hYAK3, específicamente (5Z)-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y profármacos de la misma. Este compuesto se representa por la Estructura I:

10



15 Esta invención también se refiere a la sal meglumina de (5Z)-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona e hidratos farmacéuticamente aceptables y solvatos de la misma. Este compuesto se representa por la Estructura II:



20 El compuesto de esta invención, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y profármacos del mismo, incluyendo la sal meglumina, son útiles como inhibidores de la proteína hYAK3 y para tratar o prevenir enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético, particularmente *anemias*.

Descripción de la técnica relacionada

- La Solicitud Internacional N° PCT/US2003/037658, que tiene una fecha internacional de presentación de 18 de noviembre de 2003; que también tiene una Publicación Internacional Número WO 2004/047760 y una fecha de Publicación Internacional de 10 de junio de 2004, describe un grupo de compuestos de tiazolidinona que se indican como poseedores de actividad inhibidora de hYAK3 y que se indican como útiles en el tratamiento de deficiencias de células hematopoyéticas, en particular en el tratamiento de deficiencias de células eritroides.
- La Solicitud Internacional N° PCT/US2003/037658 no describe específicamente (5Z)-5-(6-quinoxalilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona o su sal meglumina.

Breve descripción de los dibujos

- La FIG. 1 es un espectro de infrarrojos de la meglumina de (5Z)-5-(6-quinoxalilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona hidrato preparada en el Ejemplo 2.
- La FIG. 2 es un espectro de infrarrojos de la meglumina de (5Z)-5-(6-quinoxalilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona hidrato preparada en el Ejemplo 3.

Descripción detallada de la invención

- La presente invención se refiere al nuevo compuesto (5Z)-5-(6-quinoxalilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y profármacos del mismo (en lo sucesivo - "Compuesto A"), a procesos para su preparación, a formulaciones farmacéuticas que comprenden este compuesto como un ingrediente activo y a procedimientos para tratar o prevenir enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético con el Compuesto A o una formulación farmacéutica del mismo.
- La presente invención se refiere al nuevo compuesto meglumina de (5Z)-5-(6-quinoxalilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona e hidratos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos (en lo sucesivo - "Compuesto D"), a procedimientos para su preparación, a formulaciones

farmacéuticas que comprenden este compuesto como un ingrediente activo y a métodos para tratar o prevenir enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético con el Compuesto D o una formulación farmacéutica del mismo.

Se ha descubierto que el Compuesto A es ventajoso frente a compuestos
5 íntimamente relacionados de la Solicitud Internacional N° PCT/US2003/037658. El Compuesto A de la presente invención tiene una solubilidad significativamente superior y tiene una biodisponibilidad significativamente aumentada in vivo con respecto a los compuestos más íntimamente relacionados de la Solicitud Internacional N° PCT/US2003/037658.

10 *Mientras que los compuestos de tiazolidinona* descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2003/037658 son útiles como inhibidores de la proteína hYAK3, particularmente en el tratamiento de deficiencias en células hematopoyéticas, en particular en el tratamiento de deficiencias en células eritroides, el Compuesto A tiene las ventajas añadidas de una mayor solubilidad y
15 una mayor biodisponibilidad.

Además, el Compuesto D es útil porque forma un compuesto cristalino que es física y químicamente estable. Como el Compuesto D es física y químicamente estable, se considera no higroscópico. Es de esperar que el Compuesto D presente una solubilidad similar a la del Compuesto A (en forma de la sal de sodio) cuando
20 se ensaya como se describe en el Ejemplo 5. El Compuesto D demostró biodisponibilidad en el perro Beagle. Convenientemente, el Compuesto D está en forma de un hidrato. Convenientemente, el Compuesto D está en forma de un monohidrato. Convenientemente, el Compuesto D está en forma de un monohidrato más o menos 0,1 equivalentes de agua. El Compuesto D también
25 puede formar un anhidrato.

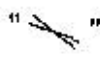
Los compuestos de esta invención, Compuesto A, incluyendo el Compuesto D, son útiles como inhibidores de la proteína hYAK3, particularmente para el tratamiento o prevención de enfermedades de los sistema eritroide y hematopoyético. El Compuesto A, incluyendo el Compuesto D, puede administrarse
30 en una forma de dosificación convencional preparada combinando el Compuesto A, convenientemente el Compuesto D, con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable convencional de acuerdo con técnicas ya conocidas por los especialistas en la técnica, tales como las descritas en la Solicitud Internacional N°

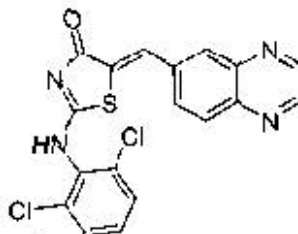
PCT/US2003/037658. La vía de administración puede ser oral, parenteral o tópica. El término parenteral, como se usa en este documento, incluye la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitoneal. Se prefiere generalmente la administración oral.

5 Como se usa en este documento, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de Compuesto A, convenientemente Compuesto D, que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está buscando, por ejemplo, un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un
10 sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, proporciona un mejor tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una reducción en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

15 Por el término "tratamiento" y derivados de dicho término, como se usa en este documento, se entiende la terapia profiláctica y terapéutica.

Como se usa en este documento, el doble enlace entrecruzado indicado

por el símbolo " " significa una estereoquímica Z y/o E alrededor del doble enlace. En otras palabras, el Compuesto A, incluyendo el Compuesto D, puede
20 estar en estereoquímica Z o E alrededor de este doble enlace, o el Compuesto A, incluyendo el Compuesto D, también puede estar en mezcla de estereoquímica Z y E alrededor del doble enlace. Además, el Compuesto A, incluyendo el Compuesto D, puede existir en una forma tautomérica o en una mezcla de formas tautoméricas. A continuación se muestra un ejemplo de una forma tautomérica
25 alternativa.



La presente invención contempla todas las formas tautoméricas posibles.

Por la expresión "co-administración" y derivados de la misma, como se usa en este documento, se entiende la administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial separada del Compuesto A y otro ingrediente o
5 ingredientes activos adicionales que se consideran útiles en el tratamiento de enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético, particularmente anemias, incluyendo EPO o un derivado de la misma. La expresión "co-administración" y derivados de la misma como se usa en este documento, convenientemente se refiere a la administración simultánea o cualquier forma de
10 administración secuencial separada del Compuesto D y otro ingrediente o ingredientes activos adicionales que se consideran útiles en el tratamiento de enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético, particularmente anemias, incluyendo EPO o un derivado de la misma. La expresión "ingrediente o ingredientes activos adicionales", como se usa en este documento, incluye
15 cualquier compuesto o agente terapéutico que se considera o que demuestra tener propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento para enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético, particularmente anemias. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran a tiempos próximos entre sí. Además, no importa si
20 los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

Como los nuevos compuestos de la presente invención son activos como inhibidores de hYAK3, presentan utilidad terapéutica en el tratamiento de
25 enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético, incluyendo pero sin limitación anemias debidas a insuficiencia renal o a enfermedades crónicas, tales como autoinmunidad, VIH o cáncer, y anemias inducidas por fármacos, síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, mielosupresión y citopenia.

El Compuesto A, incluyendo el Compuesto D, son útiles en el tratamiento de
30 enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético, particularmente anemias. Estas anemias incluyen una anemia seleccionada entre el grupo compuesto por: anemia aplásica y síndrome mielodisplásico. Estas anemias también incluyen aquellas en las que la anemia es una consecuencia de una

enfermedad primaria seleccionada entre el grupo compuesto por: cáncer, leucemia y linfoma. Estas anemias también incluyen aquellas en las que la anemia es una consecuencia de una enfermedad primaria seleccionada entre el grupo compuesto por: enfermedad, insuficiencia o lesión renal. Estas anemias incluyen aquellas en las que la anemia es una consecuencia de quimioterapia o radioterapia, en particular en situaciones en las que la quimioterapia es una quimioterapia para un cáncer o tratamiento con AZT para una infección por VIH. Estas anemias incluyen aquellas en las que la anemia es una consecuencia de un trasplante de médula ósea o un trasplante de células madre. Estas anemias también incluyen la anemia de bebés recién nacidos. Estas anemias también incluyen aquellas que son una consecuencia de una infección vírica, fúngica, microbiana o parasitaria.

El Compuesto A, incluyendo el Compuesto D, también son útiles para aumentar el número de glóbulos rojos normales. Este aumento es deseable para una diversidad de fines, especialmente fines médicos tales como la preparación de un paciente para una transfusión y la preparación de un paciente para una operación quirúrgica.

El Compuesto A, incluyendo el Compuesto D, se ensayan con respecto a su capacidad de inhibir la enzima quinasa hYAK3 por métodos conocidos tales como los descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2003/037658.

Cuando se ensaya en ensayos *in vitro* la inhibición de la enzima quinasa hYAK3, el Compuesto A, en forma del ácido libre y en forma de la sal de meglumina, presentó una actividad similar a la del Compuesto B (descrito en este documento) y el Compuesto C (descrito en este documento).

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención son útiles como inhibidores de hYAK3, convenientemente en seres humanos que necesitan esta inhibición.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para tratar enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético, particularmente anemias y otras afecciones que requieren inhibición de hYAK3, que comprende administrar una cantidad eficaz de Compuesto A. El Compuesto A también proporciona un método para tratar los estados de enfermedad indicados anteriormente debido a su capacidad de actuar como un inhibidor de hYAK3. El fármaco puede administrarse a un paciente que lo necesite por cualquier vía de administración convencional,

incluyendo, pero sin limitación, la vía intravenosa, intramuscular, oral, subcutánea, intradérmica y parenteral.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético, particularmente
5 *anemias y otras afecciones que requieren inhibición de hYAK3*, que comprende administrar una cantidad eficaz de Compuesto D. El Compuesto D también permite llevar a cabo un método de tratamiento de los estados de enfermedad indicados anteriormente debido a su capacidad de actuar como un inhibidor de hYAK3. El fármaco puede administrarse a un paciente que lo necesite por cualquier vía de
10 *administración convencional, incluyendo, pero sin limitación, la vía intravenosa, intramuscular, oral, subcutánea, intradérmica y parenteral.*

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se incorporan en una forma de dosificación conveniente tal como una cápsula, comprimido o preparación inyectable. Se emplean vehículos farmacéuticos sólidos
15 *o líquidos. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato cálcico dihidrato, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. De forma similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada tal como*
20 *monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía ampliamente, pero convenientemente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Cuando se use un vehículo líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una*
25 *ampolla o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.*

Las preparaciones farmacéuticas se fabrican siguiendo técnicas convencionales de un químico farmacéutico que implican mezcla, granulación y compresión, cuando sea necesario, para la formas de comprimidos, o mezcla, relleno y disolución de los ingrediente, cuando sea apropiado, para proporcionar los
30 *productos orales o parenterales deseados.*

La dosis del Compuesto A de la presente invención, incluyendo el Compuesto D, en una unidad de dosificación farmacéutica como se ha descrito anteriormente, será una cantidad no tóxica y eficaz seleccionada convenientemente

del intervalo de 0,001 - 100 mg/kg de peso corporal total, convenientemente 0,001 - 50 mg/kg. Cuando se trata a un paciente humano que necesita inhibición de hYAK3, la dosis seleccionada se administra convenientemente de 1 a 6 veces al día, por vía oral o parenteral. Las formas preferidas de administración parenteral incluyen la vía tópica, rectal, transdérmica, por inyección y de forma continua por infusión. Las unidades de dosificación orales para la administración humana convenientemente contienen de 0,05 a 3.500 mg de Compuesto A, o Compuesto D, convenientemente de 0,5 a 1.000 mg de Compuesto A o Compuesto D. Se prefiere la administración oral que usa menores dosificaciones. Sin embargo, también puede usarse la administración parenteral con altas dosificaciones cuando sea seguro y conveniente para el paciente. Las dosificaciones anteriores se refieren a la cantidad preferida de Compuesto A y Compuesto D expresado como el ácido libre.

Un especialista en la técnica reconocerá que la cantidad óptima y la separación de las dosificaciones individuales de Compuesto A o Compuesto D se determinarán por la naturaleza y grado de la afección a tratar, la forma, la vía y el sitio de administración y el paciente particular que se esté tratando, y que estas cantidades óptimas pueden determinarse por técnicas convencionales. Un especialista en la técnica también apreciará que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el número de dosis de Compuesto A, o Compuesto D, administradas por día durante un número definido de días, puede averiguarse por los especialistas en la técnica usando ensayos de determinación de cursos de tratamiento convencionales.

El método de esta invención para inducir la actividad inhibidora de hYAK3, convenientemente en seres humanos, comprende administrar a un sujeto que necesita dicha actividad una cantidad eficaz para inhibir hYAK3 de Compuesto A.

El método de esta invención para inducir la actividad inhibidora de hYAK3, convenientemente en seres humanos, comprende administrar a un sujeto que necesita dicha actividad una cantidad eficaz para inhibir hYAK3 de Compuesto D.

La invención también proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de un medicamento para uso como un inhibidor de hYAK3.

La invención también proporciona el uso del Compuesto D en la fabricación de un medicamento para uso como un inhibidor de hYAK3.

La invención también proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

La invención también proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

- 5 La invención también proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético, particularmente anemias.

- La invención también proporciona el uso del Compuesto D en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades de los sistemas
10 eritroide y hematopoyético, particularmente anemias.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso como un inhibidor de hYAK3 que comprende Compuesto A y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso
15 como un inhibidor de hYAK3 que comprende Compuesto D y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético, particularmente anemias, que comprende Compuesto A y un vehículo
20 farmacéuticamente aceptable.

- La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedades de los sistemas eritroide y hematopoyético, particularmente anemias, que comprende Compuesto D y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando se administra un compuesto de la invención de acuerdo con la presente invención.

- Además, los compuesto farmacéuticamente activos de la presente invención pueden co-administrarse con ingredientes activos adicionales, tales como otros compuestos conocidos para tratar enfermedades de los sistemas eritroide y
30 hematopoyético, particularmente anemias, o compuestos conocidos que tienen utilidad cuando se usan en combinación con un inhibidor de hYAK3.

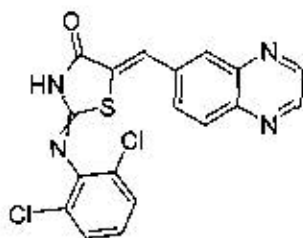
Sin elaboración adicional, se cree que un especialista en la técnica, usando la descripción anterior, puede utilizar la presente invención en su mayor medida.

Los siguientes ejemplos, por lo tanto, deben considerarse simplemente ilustrativos y no una limitación del alcance de la presente invención de forma alguna.

EJEMPLO 1

Preparación de:

- 5 Sal sódica de (5Z)-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona



-Na

- 10 a) 6-Metilquinoxalina. Una suspensión de 3,4-diaminotolueno (50,0 g; 0,409 mol) y glicoxal (solución ac. al 40%; 52,0 ml; 0,450 mol) en agua (150 ml) y CH_3CN (20,0 ml) se calentó a 60°C durante 1 h. Después, el calentamiento se interrumpió y se añadió salmuera (100 ml). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por destilación a presión reducida (120°C, 10 torr) proporcionó 6-metilquinoxalina (48,0 g, 81%) en forma de un aceite incoloro transparente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,61 (s, 3 H) 7,61 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,00 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,79 (dd, J = 9,85, 1,77 Hz, 2 H) MS(ES+) m/e 145 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 b) Quinoxalina-6-carbaldehído. Una suspensión de 6-metilquinoxalina (8,0 g; 0,055 mol) y dióxido de selenio (6,77 g; 0,061 mol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se irradió a 200°C durante 30 min en un sintetizador de microondas Biotage Initiator. El procedimiento anterior se repitió cinco veces más y las mezclas de reacción combinadas y enfriadas se disolvieron en CH_2Cl_2 , se filtraron a través de un lecho de celite y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílica, acetato de etilo al 20-50% en hexanos) seguido de cristalización en CH_2Cl_2 proporcionó quinoxalina-6-carbaldehído (40,0 g, 91%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,25 (s, 1

H) 8,95 (s, 2 H) 8,57 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H) 8,24 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H). MS(ES+) m/e 159 $[M+H]^+$.

c) 2-[(2,6-Diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona. Una suspensión de
 5 *N*-(2,6-diclorofenil)tiourea (103,7 g; 0,469 mol) y ácido cloroacético (48,8 g; 0,516 mol) en ácido acético glacial (600 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla agitada se dejó enfriar a 40°C y después se trató gota a gota con agua (1 l), tiempo durante el cual se formó un precipitado amarillo pálido. Después, la suspensión se filtró y el precipitado se lavó con agua (1 l), proporcionando el
 10 compuesto del título (94,0 g; 79%) en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,10 (s, 2 H) 7,14 (t, $J = 8,08$ Hz, 1 H) 7,49 (d, $J = 8,08$ Hz, 2 H) 12,23 (s, 1 H).

d) (5Z)-2-[(2,6-Diclorofenil)amino]-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-1,3-tiazol-
 15 4(5H)-ona. Una suspensión de 2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona (4,95 g; 0,019 mol), quinoxalina-6-carbaldehído (3,00 g; 0,019 mol) y piperidina (1,88 ml; 0,019 mol) en etanol (10,0 ml) se agitó y se irradió a 150°C durante 30 min en un sintetizador de microondas Biotage Initiator. El procedimiento anterior se repitió siete veces más y las mezclas de reacción enfriadas y combinadas se combinaron
 20 en agua (500 ml) y se acidificaron con HCl ac. 1 M (100 ml). La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua y MeOH y se secó al vacío, proporcionando (5Z)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-1,3-tiazol-4(5H)-ona (47,0 g, 88%) en forma de un polvo pardo mate. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,11 (s, 1 H) 8,97 (s, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H)
 25 7,96 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1 H) 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H) 7,25 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H). MS(ES+) m/e 401 $[M+H]^+$.

e) (5Z)-2-[(2,6-Diclorofenil)amino]-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-1,3-tiazol-
 4(5H)-ona, sal sódica, 1,75 H_2O . Una suspensión de (5Z)-2-[(2,6-
 30 diclorofenil)amino]-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-1,3-tiazol-4(5H)-ona (30,7 g; 0,076 mol) en agua (500 ml) se agitó y se trató gota a gota con una solución ac. 1 M de NaOH (82,0 ml; 1,08 equiv.). Después, la mezcla se agitó y se calentó a reflujo, después de lo cual se añadió etanol (100 ml) hasta que se completó la disolución.

- La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente (~4 h) y se filtró, dando (5Z)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-1,3-tiazol-4(5H)-ona, sal sódica, 1,75 hidrato (27,1 g) en forma de agujas amarillas. P.f. 250-255°C (ancho). Encontrado: %C, 47,19; %H, 2,62; %N, 12,05; %Na, 5,06.
- 5 $C_{18}H_8Cl_2N_4OSNa \cdot 1,75 H_2O$ requiere: %C, 47,52; %H, 2,75; %N, 12,32; %Na, 5,07.

EJEMPLO 2

Preparación de:

- Meglumina de (5Z)-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-
10 1,3-tiazol-4(5H)-ona monohidrato

- Una suspensión de (5Z)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-1,3-tiazol-4(5H)-ona (10,5 mg; 0,0262 mmol) en acetonitrilo (225 μ l) se calentó a 50°C y se trató con una solución ac. 1 M de meglumina (28,8 μ l; 1,1 equiv.). La mezcla se mantuvo a 50°C durante aproximadamente dos horas,
15 después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas más. Se filtró y se secó al vacío a 50°C, dando (5Z)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-1,3-tiazol-4(5H)-ona, sal meglumina, aproximadamente 1,0 equivalentes de agua (7,9 mg).

- 20 Los datos de la Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) del Compuesto D revelan dos eventos endotérmicos; uno a aproximadamente 54°C y un segundo evento a 158°C.

Se proporciona un espectro de infrarrojos en la Figura 1 adjunta.

25

EJEMPLO 3

Preparación de:

- Meglumina de (5Z)-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-
30 1,3-tiazol-4(5H)-ona monohidrato

- Una suspensión de (5Z)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-1,3-tiazol-4(5H)-ona (5,07 g; 12,64 mmol) en acetonitrilo (101 ml) se calentó a 50°C. Se añadieron cristales granulados (seminales) (los cristales granulados pueden prepararse como se ha descrito en el Ejemplo 2) y la

mezcla se trató lentamente con una solución ac. 1 M de meglumina (13,3 ml; 1,05 equiv.). La mezcla se mantuvo a 50°C durante aproximadamente dos horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas más. Se filtró y se secó al vacío a 50°C, dando (5Z)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-1,3-tiazol-4(5H)-ona, sal meglumina, aproximadamente 1,0 equivalentes de agua (6,78 g).

Encontrado: %C, 48,72; %H, 4,61; %N, 11,30.

$C_{18}H_{10}Cl_2N_4OS \cdot C_7H_{17}NO_6 \cdot H_2O$ requiere: %C, 48,86; %H, 4,76; %N, 11,40.

Los datos de la Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) del Compuesto D revelan tres eventos endotérmicos; uno a aproximadamente 54°C, un segundo evento a aproximadamente 101°C y un tercer evento a aproximadamente 160°C.

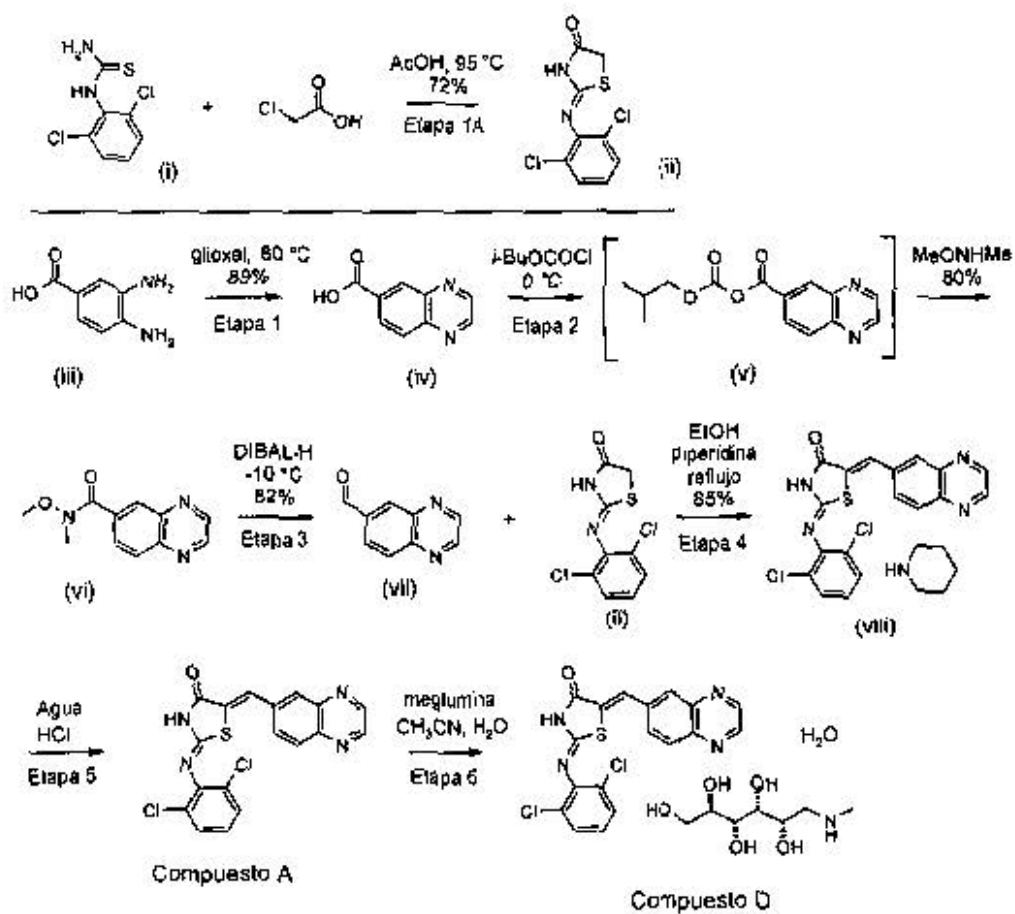
Se proporciona un espectro de infrarrojos en la Figura 2 adjunta.

EJEMPLO 4

PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA PREPARAR LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

5

ESQUEMA DE PROCESO



DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

Etapas 1A

- El Compuesto (i) se calienta en ácido acético con ácido cloroacético a aproximadamente 95°C. La mezcla se enfría a 70°C, se diluye con agua y se enfría adicionalmente a 25°C. El producto Compuesto (ii) se retira por filtración, se lava con agua y se seca al vacío a 40°C.

Etapas 1

- El Compuesto (iii) se calienta en etanol y ácido acético con glicoxal a -75°C. La suspensión resultante se enfría a 5°C y se filtra. La torta del Compuesto (iv) resultante se lava con etanol frío y se seca al vacío a 50°C.

Etapas 2

- El Compuesto (iv) se agita en forma de una suspensión en THF a 0°C y se trata con cloroformiato de isobutilo seguido de *N*-etilmorfolina. A la suspensión resultante se le añade clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina. La suspensión se concentra parcialmente y se diluye con acetato de etilo. La solución orgánica resultante se lava con bicarbonato sódico acuoso y cloruro sódico acuoso, se concentra parcialmente, se diluye con heptano y se concentra parcialmente de nuevo. La suspensión resultante se enfría a 0°C, se filtra, se lava con heptano frío y se seca al vacío a 50°C.

Etapas 3

- Una solución del Compuesto (vi) en THF se trata con una solución de DIBAL-H en tolueno a aproximadamente -10°C. La mezcla se inactiva en ácido clorhídrico acuoso y se calienta a 20°C. La mezcla se diluye con salmuera. La fase acuosa se retira y se extrae de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se concentran parcialmente, se diluyen con heptano, se destilan parcialmente de nuevo, se diluyen con heptano, se enfrían y se filtran. La torta del Compuesto (vii) resultante se lava con heptano y se seca al vacío a 50°C.

Etapa 4 / Etapa 5

El Compuesto (ii), el Compuesto (viii) y piperidina se calientan a reflujo durante ~48 h y la mezcla resultante se enfría a 10°C. El sólido resultante se filtra y el Compuesto (viii) sólido se lava con etanol. El producto intermedio se suspende en etanol y se trata con ácido clorhídrico acuoso a 20°C. La suspensión resultante se filtra y se lava con etanol, agua y de nuevo etanol. La torta del Compuesto A (en forma del ácido libre) se seca al vacío a 50°C.

Etapa 6

El Compuesto A (1,0 equiv.) (en forma del ácido libre) se suspendió a temperatura ambiente en 20 vol de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó durante 45 minutos a $T_i = 50^\circ\text{C}$. Se añadieron 0,005 equiv. de cristales granulados (los cristales granulados pueden prepararse como se ha descrito en el Ejemplo 2) a 50°C. Se añadieron 1,05 equiv. de *N*-metil-*D*-glucamina (meglumina) disuelta en 2,6 vol de agua. Después de la adición, la agitación se continuó durante dos horas más a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C durante 60 minutos y la agitación se continuó durante 30 minutos más a 5°C. La suspensión se filtró y se lavó dos veces con 5 vol de agua al 5% en isopropanol. Después, el sólido se secó a presión reducida ($\leq 100 - 50$ mbar) a 35°C y el contenido de agua se controló regularmente hasta que fue de <4% por KF (Nota: ~2,9% es el valor teórico de hidrato). Se dio como resultado el Compuesto D.

EJEMPLO 5

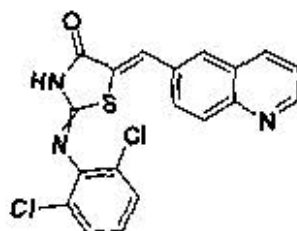
Una forma anhidra del Compuesto D se prepara secando una forma hidratada del Compuesto D en un horno a 50°C durante aproximadamente 6 o más horas.

EJEMPLO 6

Solubilidades relativas

La solubilidad de la sal sódica del Compuesto A: sal sódica de (5Z)-5-(6-quinoxalilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona, se comparó con los que se considera que eran los dos compuestos más íntimamente

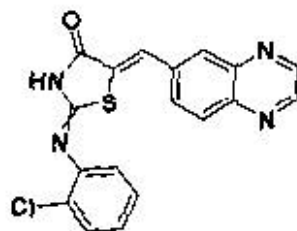
relacionados preparados en la Solicitud Internacional N° PCT/US2003/037658. El primero es la sal sódica del compuesto del ejemplo 23 de la Solicitud Internacional N° PCT/US2003/037658: sal sódica de 2-(2,6-dicloro-fenilimino)-5-(quinolin-6-ilmetileno)-tiazolidin-4-ona,



5

·Na,

en lo sucesivo (Compuesto B). El segundo es la sal sódica del compuesto del ejemplo 26 de la Solicitud Internacional N° PCT/US2003/037658: sal sódica de 2-(2-cloro-fenilimino)-5-(quinoxalin-6-ilmetileno)-tiazolidin-4-ona,



·Na,

10 en lo sucesivo (Compuesto C).

Los Compuestos B y C pueden prepararse como se describe en la Solicitud Internacional N° PCT/US2003/037658. Las sales sódicas de estos compuestos se preparan mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como los que se han descrito en el Ejemplo 1e) anterior.

15 La solubilidad de cada compuesto se determinó como se indica a continuación: se preparan dos muestras de cada compuesto. Una (la muestra convencional) contiene el compuesto a una concentración fijada de 20 µM en un cóctel de disolventes acuosos/orgánicos mezclados. La otra (la muestra de ensayo) contiene el compuesto a una concentración total máxima de 200 µM en tampón fosfato 0,05 M a pH 7,4. La muestra de ensayo se centrifugó durante 15 minutos para retirar cualquier sólido no disuelto. Se realizaron análisis por HPLC sobre estas muestras. Las áreas de pico relativas se usan para computerizar la solubilidad. La sal sódica de cada compuesto se usó para la comparación. Los datos se resumen en la Tabla 1 que se muestra a continuación.

20

Tabla 1

Solubilidad del disolvente a 25 grados	Compuesto A·Na mg/ml	Compuesto B·Na mg/ml	Compuesto C·Na mg/ml
Agua pH 7,4 (uM)	31	6	0

EJEMPLO 7

Biodisponibilidad

- 5 La sal de sodio del Compuesto A se administró a ratas Sprague-Dawley macho por medio de una sonda oral en una formulación con 50% de PEG-400, 10% de etanol y 40% de solución acuosa de Encapsin al 40% (p/v) en agua a una dosis comprendida entre 1 y 4 mg/kg (16 ml de solución de dosificación por kg). Se extrajeron muestras de sangre (120 microlitros) a los siguientes intervalos de
- 10 tiempo: 0, 20, 40, 60, 120, 180, 240, 360, 480 y 1440 min. La concentración del Compuesto A se cuantificó por análisis LC/MS/MS de una alícuota (25 microlitros de sangre + 25 microlitros de agua) de estas muestras y la exposición global de la sangre se presentó como el Área Bajo la Curva Normalizada para la Dosis (DNAUC) a partir de un gráfico de concentración frente al tiempo y se expresó en
- 15 las unidades microgramo hora por mililitro por minuto por kilogramo ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$). Las exposiciones orales de la sal de sodio del Compuesto B y la sal de sodio del Compuesto C se cuantificaron por el mismo método.

Los datos se resumen en la Tabla 2 presentada a continuación.

20

Tabla 2

Dosis (~ 1-4 mg/kg) DNAUC oral en ratas (Sprague- Dawley) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$)	Compuesto A·Na mg/ml	Compuesto B·Na mg/ml	Compuesto C·Na mg/ml
	1,02	0,49	0,34

La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden (5Z)-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-2-[(2,6-

diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona, y/o sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de la misma, como ingrediente activo, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden el

5 Compuesto D y/o hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, como ingrediente activo, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de esta invención se pueden administrar por las vías de administración oral o parenteral y pueden formularse en formas de dosificación apropiadas para cada vía de administración, incluyendo

10 cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, el ingrediente activo está mezclado con al menos un diluyente inerte. Las formas de dosificación orales también pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes, deslízzantes y antioxidantes. En el caso de las cápsulas,

15 comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente para liberación sostenida.

Las preparaciones de acuerdo con esta invención para administración parenteral incluyen soluciones acuosas estériles, aunque pueden emplearse

20 suspensiones no acuosas de emulsiones. Estas formas de dosificación también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, osmóticos, tamponantes, emulsionantes y dispersantes. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, incorporando agentes de esterilización en las composiciones, irradiando las composiciones o

25 calentando las composiciones.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente las composiciones farmacéuticas que son una característica de esta invención.

EJEMPLO 8

30 Composición de Comprimido

Se mezclan lactosa, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio y (5Z)-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona en las proporciones mostradas en la Tabla

3 presentada a continuación. La mezcla después se comprime para fabricar comprimidos.

Tabla 3

INGREDIENTE	mg.
(5Z)-5-(6-quinoxalilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona	8
celulosa microcristalina	112
lactosa	70
almidón glicolato sódico	8
estearato de magnesio	2

5

EJEMPLO 9

Composición Parenteral Inyectable

Se produce una forma inyectable para administrar (5Z)-5-(6-quinoxalilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona meglumina
 10 agitando 5,0 mg. del compuesto en 1,0 ml. de solución salina normal.

Ejemplo 10

Composición de Cápsulas

Se produce una forma de dosificación ora. para administrar la presente
 15 invención rellenando una cápsula de gelatina dura de dos piezas convencional con los ingredientes en las proporciones mostradas en la Tabla 4 presentada a continuación.

Tabla 4

<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDADES</u>
(5Z)-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]- 1,3-tiazol-4(5H)-ona meglumina	25 mg
Lactosa	55 mg
Talco	16 mg
Estearato de Magnesio	4 mg

- 5 Aunque las realizaciones preferidas de la invención se ilustran por lo anterior, debe entenderse que la invención no se limita a las instrucciones precisas descritas en este documento y que se reserva el derecho a todas las modificaciones incluidas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto (5Z)-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona.
5
2. Sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la reivindicación 1.
3. El compuesto (5Z)-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona meglumina.
10
4. Hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la reivindicación 3.
5. La sal monosódica del compuesto de la reivindicación 1.
15
6. La sal monosódica de acuerdo con la reivindicación 5 como un hidrato.
7. El compuesto de la reivindicación 6, donde el hidrato contiene menos de 5,25 aguas de solvatación.
20
8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica que comprende una sal, hidrato, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
25
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 como un hidrato.
30
11. El compuesto de la reivindicación 10, donde el hidrato es un monohidrato.

12. El compuesto de la reivindicación 11, donde el hidrato contiene 1 agua de solvatación más o menos 10%.
13. El compuesto de la reivindicación 11, donde el hidrato contiene menos de 1
5 agua de solvatación.
14. El compuesto de la reivindicación 3 como un anhidrato.
15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la
10 reivindicación 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
16. Una composición farmacéutica que comprende hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la reivindicación 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
18. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que contiene un
20 vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso asociar el compuesto de la reivindicación 1 con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 25 19. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que contiene un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de una sal, hidrato, solvato y/o profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso asociar la sal, hidrato, solvato y/o profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1 con
30 un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
20. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que contiene un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del

compuesto de la reivindicación 3, comprendiendo dicho proceso asociar el compuesto de la reivindicación 3 con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 21. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que contiene un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un hidrato, solvato y/o profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 3, comprendiendo dicho proceso asociar el hidrato, solvato y/o profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 3 con
10 un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

22. Un método para inhibir hYAK3 en un sujeto; que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 y/o sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los
15 mismos.

23. El método de la reivindicación 22, donde el sujeto es un ser humano.

24. Un método para inhibir hYAK3 en un sujeto; que comprende administrar al
20 sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 3 y/o hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

25. El método de la reivindicación 24, donde el sujeto es un ser humano.

25 26. Un método para tratar o prevenir deficiencias en células hematopoyéticas, en particular en el tratamiento de deficiencias en células eritroides, por medio de la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 y/o sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más de los siguientes: vehículos,
30 diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptable.

27. Un método de la reivindicación 26, en el que las deficiencias de los sistemas eritroide y hematopoyético se seleccionan entre el grupo compuesto por: anemia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, mielosupresión y citopenia.
- 5 28. Un método de tratamiento o prevención de deficiencias en células hematopoyéticas, en particular en el tratamiento de deficiencias en células eritroides, por medio de la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 3 y/o hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más de los
- 10 siguientes vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
29. Un método de la reivindicación 28, en el que las deficiencias de los sistemas eritroide y hematopoyético se seleccionan entre el grupo compuesto por: anemia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, mielosupresión y citopenia.
- 15 30. Un método de tratamiento o prevención de enfermedades seleccionadas entre el grupo compuesto por: anemia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, mielosupresión y citopenia; que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 y/o sales, hidratos,
- 20 solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más de los siguientes: vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
31. Un método para tratar o prevenir enfermedades seleccionadas entre el grupo compuesto por: anemia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico,
- 25 mielosupresión y citopenia; que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 3 y/o hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más de los siguientes: vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 32. El método de la reivindicación 27, donde el sujeto es un ser humano.
33. El método de la reivindicación 29, donde el sujeto es un ser humano.

34. Un método para tratar deficiencias del sistema hematopoyético en un sujeto que lo necesite, que comprende: administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de
- a) el compuesto de la reivindicación 1 y/o sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo;
 - b) EPO o un derivado de la misma.
35. Un método para tratar deficiencias del sistema hematopoyético en un sujeto que lo necesite, que comprende: administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de:
- a) el compuesto de la reivindicación 3 y/o hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo; y
 - b) EPO o un derivado de la misma.
36. El compuesto de la reivindicación 3 en una forma cristalina.
37. El compuesto de la reivindicación 36 que tiene el espectro IR de la Figura 3.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Es un objeto de la invención el compuesto (5Z)-5-(6-quinoxalinilmetilideno)-2-[(2,6-diclorofenil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-ona, y/o sales, hidratos solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto. También es un objeto de la invención composiciones farmacéuticas que contienen este compuesto, métodos para preparar este compuesto y sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo. También es un objeto de la invención métodos para usar este compuesto como inhibidor de proteínas hYAK3.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 December 2006 (21.12.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/135712 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 217/04 (2006.01) A01N 43/42 (2006.01)
C07D 277/04 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)

Beth, A. [US/US]; 5 Moore Drive, Durham, NC 27709 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/022385

(74) Agents: DUSTMAN, Wayne, J. et al.; GLAXO-SMITHKLINE, Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US).

(22) International Filing Date: 8 June 2006 (08.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/688,671 8 June 2005 (08.06.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadelphia, PA 19101 (US).

(72) Inventors; and

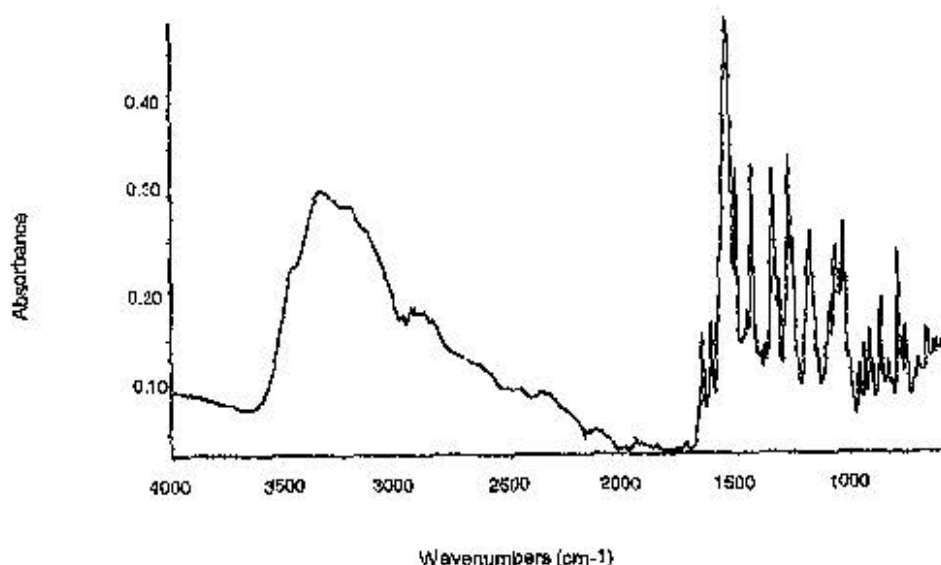
(75) Inventors/Applicants (for US only): **DUFFY, Kevin, J.** [GB/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **FITCH, Duke, M.** [US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **NORTON,**

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LI, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, CH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: (5Z)-5-(6-QUINOXALINYLMETHYLIDENE)-2-[(2,6-DICHLOROPHENYL)AMINO]-1,3-THIAZOL-4(5H)-ONE



(57) Abstract: Invented is the compound (5Z)-5-(6-quinoxalinylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one, and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof. Also invented are pharmaceutical compositions containing this compound, methods of preparing this compound and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof. Also invented are methods of using this compound as an inhibitor of hYAK3 proteins.

WO 2006/135712 A3

**Declarations under Rule 4.17:**

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
28 June 2007

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 06/22385

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07D 217/00(2006.01); 277/04(2006.01); A01N 43/42(2006.01); A61K 31/47(2006.01) USPC - 546/138, 546/148, 514/311 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) C07D 417/08; A61K 31/47; A61K 31/425; A61P 7/04 (2007.01) USPC 546/138, 546/148, 514/311 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8) A61K 31/42, 47, 425, 435, 428, 4427, 4438, 4709; A61P 7/04, 08; A61K 31/496; C07D 417/02, 08, 10, 14 (2007.01) - USPC 514/354.02, 277, 307, 311, 314, 342, 358, 389, 372; 546/138, 182, 380.1, 179, 288.7; 546/148, 216, 240, 311.1 - keywords below Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPTO - WEST - PCPB, USPT, SPAB, JFAB keywords: hmk, kinase, quinoline		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2507266 A1 (HASEGAWA et al.) 10 June 2004 (10.06.2004) pg 1, ln 6-7; pg 2, ln 20-22; pg 2 ln 38 to pg 3, ln 5; pg 16, ln 6-20 (especially ln 20, second structure); pg 18, ln 27 to pg 19, ln 20; pg 19 ln 32 to pg 23 ln 2; pg 19, ln 17 to pg 22, ln 26; pg 29, ln 4-7	1-57
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date "C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document mention of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 January 2007 (09.01.2007)		Date of mailing of the international search report 12 MAR 2007
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1480, Alexandria, Virginia 22313-1480 Facsimile No. 571-273-3204		Authorized officer: <i>Lee W. Young</i> Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-273-4300 PCT Chat: 571-273-7700

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: Wayne J. Dustman
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property, UW2220
709 Swedeland Road, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

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

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 12 MAR 2007	
Applicant's or agent's file reference PU61449	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US 06/22385	International filing date (day/month/year) 08 June 2006 (08.06.2006)
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION	

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

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: +41 22 740 14 35

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

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

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

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

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

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-273-4300 PCT QSP: 571-272-5774 <i>Willis Collins</i> for
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PU61449	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 06/22385	International filing date (day/month/year) 08 June 2006 (08.06.2006)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08 June 2005 (08.06.2005)
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 06/22395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - C07D 417/08; A61K 31/47; A61K 31/425; A61P 7/04 (2007.01)

USPC - 548/139, 548/146, 514/311

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(8) C07D 417/08; A61K 31/47; A61K 31/425; A61P 7/04 (2007.01)

USPC 548/139, 548/146, 514/311

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

IPC(8) A61K 31/42, 47, 425, 435, 426, 4427, 4439, 4708; A61P 7/04, 08; A61K 31/496; C07D 417/02, 08, 10, 14 (2007.01) - USPC 514/264.02, 277, 307, 311, 314, 342, 365, 369, 372; 548/139, 152, 280.1, 176, 269.7; 548/146, 215, 240, 311.1 - keywords below

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

USPTO - WEST - PGPB, USPT, EPAB, JPAB

keywords: hyak, kinase, quinoline

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2507236 A1 (HASEGAWA et al.) 10 June 2004 (10.06.2004) pg 1, in 5-7; pg 2, in 20-22; pg 2 in 33 to pg 3, in 5; pg 15, in 5-20 (especially in 20, second structure); pg 15, in 27 to pg 16, in 20; pg 15 in 32 to pg 33 in 2; pg 19, in 17 to pg 22, in 26; pg 26, in 4-7	1-37

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2007 (08.01.2007)

Date of mailing of the international search report

12 MAR 2007

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: Wayne J. Dustman
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property, LW2220
709 Swedeland Road, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) 12 MAR 2007

Applicant's or agent's file reference
PU61449

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US 06/22385

International filing date (day/month/year)
08 June 2006 (08.06.2006)

Priority date (day/month/year)
08 June 2005 (08.06.2005)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - C07D 417/08; A61K 31/47, 31/4427; A61P 7/06 (2007.01)
USPC - 546/139, 548/146, 514/311

Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion
8 January 2007 (08.01.2007)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 06/22385

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

- ☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

- ☐ on paper
☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

- ☐ contained in the international application as filed
☐ filed together with the international application in electronic form
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 06/22385

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-37	YES
	Claims	NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims	NONE	YES
	Claims	1-37	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-37	YES
	Claims	NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-37 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over CA 2507256 A1 to HASEGAWA et al. (hereinafter HASEGAWA).

Regarding claim 1, HASEGAWA makes obvious the compound (5Z)-5-(6-quinocetanylmethylidene)-2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-1,3-thiazol-4(5H)-one. HASEGAWA (pg 2, in 33 to pg 3, in 5) discloses formula I; formula I includes radicals Q and R. When R is the radical disclosed on pg 9, in 16-24 (wherein R1 and R2 are the halogen chloride, and R3 is hydrogen) and Q is the radical disclosed on pg 15, in 5-20 (especially in 20, second structure) then formula I is the compound of claim 1 of the instant invention. It would have been obvious to one skilled in the art to prepare such a compound, and the skilled artisan would have been so motivated, given that HASEGAWA (pg 26, in 4-7) discloses that the compounds of formula I can be made by the process of either Scheme A or B or a variant thereof. Any person skilled in the art can readily adapt the process of either A or B, such as the stoichiometry of the reagents, temperature, solvents, etc. to optimize the yield of the products desired.

Regarding claims 2-5, 8, 9 and 15-17, the compound of claim 1 is obvious over HASEGAWA. Furthermore HASEGAWA discloses pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and other derivatives of the compound of claim 1 (see pg 15, in 27 to pg 16, in 20).

Regarding claims 6, 7 and 10-14, the compound of claim 1 is obvious over HASEGAWA. Furthermore it is well known in the art to prepare salts of organic acids as hydrates, and it would have been obvious for the skilled artisan to do so for to prepare compounds and compositions of with good stability.

Regarding claims 18-21, the process of preparing a pharmaceutical composition containing pharmaceutically acceptable carrier or diluent and an effective amount of the compound of claim 1, which process comprises bringing the compound of claim 1 into association with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent is obvious over HASEGAWA. As discussed above, the compound of claim 1 is obvious over HASEGAWA; furthermore HASEGAWA (see pg 19, in 17 to pg 22, in 26) discloses the process of preparing the aforementioned compositions.

Regarding claims 22-33, a method of inhibiting HYAK3 in a subject (see pg 1, in 5-7); comprising, administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound of claim 1 (see discussion above regarding claim 1 and pg 16, in 23-31), and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs, (see pg 15, in 27 to pg 16, in 20) thereof is obvious over HASEGAWA.

Regarding claims 34 and 35, HASEGAWA renders obvious a method of treating deficiencies of the hematopoietic system, in a subject in need thereof (see pg 15 in 32 to pg 33 in 2), which comprises administering to such a subject a therapeutically effective amount of:
- the compound of claims 1 or 3 (see discussion above re claim 1) and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs (see pg 15, in 27 to pg 16, in 20) thereof; and
- EPO or a derivative thereof (see pg 2, in 20-22).

Regarding claim 36, it is well known in the art and would have been obvious to one skilled in the art to purify organic salts to purify a compound and such crystallization is routinely done in organic chemistry for the purpose of taking an IR spectrum.

Regarding claim 37, the infrared spectrum of the compound of claim 3 is an inherent property of the compound. The taking of an infrared spectrum is a routine procedure in an organic chemistry laboratory and it would have been obvious to one skilled in the art to take the spectrum to characterize the compound.

Claims 1-37 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-129351-00000-0000

Fecha: 2007-12-05 16:21:21
 No. 11: PATENTE Y
 Act. 411 PRESENTACION



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 gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

- 6 DIC. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 360 52 20
 E-mail: info@siic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 83

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SMITHKLINE BEECHAM COPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	7 129351
	Solicitud internacional	PCT/US2006/022385
	Fecha inicio fase nacional	08/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5180
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC. 15 DEC 2008

ALIX CARMENZA CUSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall